Der Einfluß des Antiandrogens Cyproteron auf Infektionsresistenz und Steroidhaushalt beim Meerschweinchen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hansjörg Schäfer

Saarbrücken

1973

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie
der Universität des Saarlandes, Homburg /Saar

Direktor: Prof.Dr.med.,Dr.phil.,Dipl.chem. W.Zimmermann

Der Einfluß des Antiandrogens Cyproteron auf Infektionsresistenz und Steroidhaushalt beim Meerschweinchen

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Homburg 1971

vorgelegt von Hansjörg Schäfer
geb. am 17.2.44 in Kaiserslautern

Dekan : Prof. Dr. med. G. A. Jutzler

Referent: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl. chem.
W. Zimmermann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde
am 15. Februar 1973 abgelegt.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0036

G l i e d e r u n g

1.	Einleitung und Problemstellung	Seite 1
2.	Methodik und Material	Seite 2
2.1	Vorversuch	Seite 2
2.2	Hauptversuch	Seite 3
2.3	Statistische Auswertung	Seite 6
3.	Ergebnisse	Seite 7
3.1	Absterberate im Vorversuch	Seite 7
3.2	Absterberate im Hauptversuch	Seite 8
3.3	Gewicht	Seite 10
3.4	Temperatur	Seite 11
3.5	Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin	Seite 14
3.6	Ausscheidung der 17-Ketogenen Steroide im Urin	Seite 18
3.7	Quotient zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Urin	Seite 22
3.8	17-Ketosteroide im Plasma	Seite 25
3.9	Freie und gebundene Corticoide im Plasma	Seite 28
3.10	Quotient zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Plasma	Seite 31
4.	Diskussion	Seite 35
4.1	Cyproteron	Seite 36
4.2	Wirkungsmechanismus	Seite 37
4.3	Therapeutische Anwendungsmöglichkeiten .	Seite 40
4.4	Abwehrmechanismen des Körpers als Antwort auf eine Infektion	Seite 42
5.	Zusammenfassung	Seite 44
6.	Schrifttum	Seite 45
7.	Lebenslauf	Seite 57

1. Einleitung

Seit W i e c h e r t (Berlin) das Antiandrogen Cyproteronacetat synthetisierte, haben sich mehrere Autoren mit diesem Steroid und seinem nahen Verwandten dem Cyproteron beschäftigt. Vor allem N e u m a n n und Mitarbeitern ist die weitgehende Aufklärung des Einflusses von Cyproteron auf das Zwischenhirn - Hypophysen - Gonadensystem zu verdanken.
Andere wie O t t , H o f f e t und L a s c h e t untersuchten die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten dieses Antiandrogens.
Die unspezifische Resistenz gegenüber Infektion ist nach Art und Rasse voneinander verschieden. Individuelle Verschiedenheit und genetische Faktoren bestimmen sie mit.

Der hormonellen Seite dieses komplexen Geschehens kommt eine große Bedeutung zu und hier besonders dem Hypophysen - Nebennierenrindensystem. Als Maß für den Funktionszustand der Nebennierenrinde und damit auch für die Infektionsresistenz kann die 17-Ketosteroidenausscheidung im Urin gelten, wie Z i m m e r m a n n (79) zeigte.
Als weiteren Parameter der Infektionsresistenz fanden Z i m m e r m a n n et al. (80, 70) den Quotienten aus katabolen zu anabolen Hormonen.
Bei einem Ausschlag zur katabolen Seite ist die Resistenz herabgesetzt. In der vorliegenden Arbeit soll nun eine Antwort auf die Frage gefunden werden, ob und auf welche Weise Cyproteron die Infektionsanfälligkeit und den Steroidhaushalt bei Meerschweinchen beeinflußt.

2. Methodik und Material

Als Versuchstiere verwendeten wir Albinomeerschweinchen vom erbreinen Stamm "Pirbrihgt White", um Unterschiede bezüglich der Widerstandsfähigkeit zu vermeiden. Das mittlere Gewicht der Tiere lag bei 375 g mit Extremgewichten bei 250 g und 500 g. Als Futter diente das normale Preßfutter des Instituts (Meerschweinchenfutter M der Firma Juchem - Eppelborn). Wasser erhielten die Tiere nach Belieben aus Saugflaschen. Um wetterbedingte Umwelteinflüsse weitgehend auszuschalten, wurden die Tiere in geheizten und zugfreien Räumen bei Temperaturen um 20 Grad Celsius gehalten. Die infizierten und nicht infizierten Gruppen brachten wir zur Vermeidung der Infektionsausbreitung in getrennten Räumen unter.

2.1 Vorversuch

Ziel des Vorversuches war es, die Keimdosis zu bestimmen, bei der 50 % der Tiere innerhalb von 10 Tagen eingingen. 10 Tage wurden deshalb gewählt, weil zu diesem Zeitpunkt die Produktion spezifischer Antikörper beginnt. Es sollen hier aber nur unspezifische Abwehrvorgänge behandelt werden, was eine Ausdehnung des Versuchs über 10 Tage hinaus wertlos macht.

Als Infektionserreger verwendeten wir Salmonella typhimurium S 7 - (wir danken der Fa. Merck für die freundliche Überlassung dieses Stammes). Dieser Keim ist pathogen für Nagetiere, zeigt aber nur schwache Virulenz. Mit der Aufschwemmung einer Salmonellenkultur in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung wurde ein Schrägaggarröhrchen beimpft und 18 Stunden bei 37 Grad bebrütet. Die Röhrchen spülten wir dann mit 1,5 ml physiologischer Kochsalzlösung aus. Von

dieser Salmonellensuspension stellten wir eine Verdünnungsreihe 1:10, 1:30, 1:50, 1:100 und 1:1000 her. Die Trübungen dieser Verdünnungen maßen wir im Eppendorf Photometer. Die erhaltenen Extinktionen ergaben eine Eichkurve, welche die Reproduktion genügend genauer Bakterienkonzentrationen erlaubte. Die einzelnen Verdünnungen wurden je 5 Tieren gespritzt und zwar subcutan in die Nackenfalte. Die Auswertung der Absterberaten ergab ein ST_{50} (Survivaltime), die einer Verdünnung 1:50 oder einer Extinktion von 0,115 entsprach. Für diesen Wert erhielten wir eine Keimzahl von $1,2 \times 10^8$ Keimen/ml.

2.2 Hauptversuch

Im Hauptversuch unterteilten wir die Versuchstiere in vier verschiedene Gruppen. Da aufgrund des verwendeten Präparates eine verschiedene hormonelle Reaktion von Weibchen und Männchen zu erwarten stand, unterteilten wir die vier Hauptgruppen in jeweils zwei Nebengruppen a = männlich und b = weiblich. Dadurch erhielten wir:

Hauptversuch	
Gruppe I	infizierte und cyproteronbehandelte Tiere unterteilt in a und b
Kontrollgruppen	
Gruppe II	nur infizierte Tiere unterteilt in a und b
Gruppe III	nur cyproteronbehandelte Tiere unterteilt in a und b
Gruppe IV	unbehandelte Tiere unterteilt in a und b

Zahlenmäßig waren die Gruppen folgendermaßen aufgeschlüsselt:

Gruppe	Ia	20
	Ib	40
	IIa	20
	IIb	20
	IIIa	20
	IIIb	20
	IVa	15
	IVb	15
zus.:		170 Tiere

Die Tiere, die wir zum Sammeln von Urin und zur Registrierung der Absterberate benötigten, saßen zu je 10 in großen Stoffwechselkäfigen. Die Trennung von Urin und Kot erfolgte durch Drahtroste, die das Durchfallen von Kot in die Sammelgefäße verhinderte. Um der bakteriellen Zersetzung des Harns entgegenzuwirken, gaben wir täglich 1 ml Eisessig in die Sammelgefäße.
Die Tiere, die zur Gewinnung von Plasma getötet wurden, saßen zu je 5 in Plastikkästen.

Zu Gruppe I:
Diesen Tieren spritzten wir zu Beginn des Versuches einmal 1 ml Bakteriensuspension. Außerdem wurde ihnen jeden Tag, angefangen 2 Tage vor Beginn des Hauptversuches, 0,2 ml Lösung von Cyproteron injiziert. Diese Lösung bestand aus 16,5 mg Cyproteron gelöst zu 0,2 ml eines Gemisches von Sesamöl und Benzylbenzoat im Verhältnis 5:1.
Zur Lösungstechnik ist folgendes zu sagen:
500 mg Cyproteron wurden zusammen mit 5 ml Sesamöl auf 180 Grad erhitzt. Danach wurde 1 ml Benzylbenzoat hinzugegeben und noch einmal kurz erhitzt. Die Temperatur der Lösung durfte bis zur Injektion nicht

unter 35 Grad fallen, da sonst das Cyproteron sofort ausfiel. Außerdem verwendeten wir Plastikspritzen, da die Kristallisation in Glasspritzen schneller einsetzte.

Zu Gruppe II:
Den Tieren dieser Gruppe injizierten wir einmal 1 ml Bakteriensuspension. Ansonsten wurden sie vollkommen normal gehalten.

Zu Gruppe III:
Den Tieren dieser Gruppe wurde täglich die oben genannte Lösung von Cyproteron gespritzt.

Zu Gruppe IV:
Diesen Tieren injizierten wir täglich 1 ml Lösungsmittel, da eine Beeinflussung der Tiere im Sinne eines Stress nicht ganz auszuschließen war; zudem sollte ein Einwirken von seiten des Lösungsmittels abgeklärt werden.

Den Beweis einer angegangenen Infektion erbrachten wir durch verschiedene Untersuchungen. Wir strichen das Blut einzelner moribunder Tiere auf Leifson-, Endo- und Brillantgrünplatten aus. Die Diagnose wurde gesichert durch die Agglutination mit polivalentem Antisalmonellen - O - Serum und durch die bunte Reihe.
Die Gesamtmenge des Urins jeder Gruppe wurde in Protokolle festgehalten. Ein Teil wurde dann zentrifugiert und bis zur Hormonanalyse eingefroren.
Nach der Methode von Z i m m e r m a n n (71) erfolgte die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin; die der 17-Ketogenen Steroide im Urin erfolgte nach N o r y m b e r s k i et al. (54).
Die Tiere, die wir zur Gewinnung von Plasma benutzten, saßen zu je 5 in Plastikkästen. An jedem 2. Tag

wurden 2 Tieren jeder Gruppe in Äthernarkose durch Herzpunktion Blut entnommen. Dem gruppenweise gepolten Blut setzten wir anschließend Citrat zu und zentrifigierten es. Das so gewonnene Plasma wurde bis zur Analyse eingefroren. Für die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Plasma wendeten wir wieder die Methode nach Z i m m e r m a n n an, modifiziert nach O e r t e l und K a i s e r (72). Nach der Methode von P o r t e r und S i l b e r mit vorheriger enzymatischer Hydrolyse ermittelten wir die freien und gebundenen Corticoide im Plasma (57, 28).

Die Temperaturmessung erfolgte täglich bei je 5 Tieren jeder Gruppe und wurde mit einem Meerschweinchenthermometer tief rectal durchgeführt.
Das Durchschnittsgewicht wurde durch Wiegen am Anfang und Ende des Hauptversuches ermittelt.

2.3 Statistische Auswertung

Unsere Ergebnisse wurden im Rechenzentrum der Universität Saarbrücken mittels eines 5-Kanal Lochstreifens ausgewertet.
Dabei wurde der t-Test durchgeführt und die Korrelationskoeffizienten ausgerechnet. Der t-Test zeigt die Mittelwertunterschiede innerhalb einer Meßgröße zwischen allen 8 Gruppen. Die zugehörigen p-Werte entnahmen wir den"WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN" von Geigy (9). Als Signifikanzgrenzen werden im folgenden $p = 0{,}05$, $p = 0{,}01$, $p = 0{,}005$ und $p = 0{,}0025$ benutzt.
Die Korrelationskoeffizienten zeigen das Verhalten der einzelnen Meßgrößen einer Gruppe über die Dauer des ganzen Versuches an. Die Signifikanzgrenzen hierbei liegen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2 = 0{,}05$.
Die 2 -Werte entnahmen wir ebenfalls den"WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN" von Geigy (9).

3. Ergebnisse

Die mittlere Überlebenszeit von 10 Tagen (ST_{50}) wurde im Vorversuch bei einer Verdünnung der Bakteriensuspension 1:50 entsprechend einer Keimzahl von $1{,}2 \times 10^8$ Keimen gefunden.

Tabelle I

3.1 Absterberate im Vorversuch

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Verdünnung 1:10				xx	x	x	x			
Verdünnung 1:30				x		x	x	x		
Verdünnung 1:50							x	x	x	
Verdünnung 1:100						x				
Verdünnung 1:1000									x	

Die einzelnen Verdünnungsgruppen waren mit je 5 Tieren besetzt. Bei den Verdünnungen 1:30, 1:50 und 1:100 starben im Ablauf von 20 Vorversuchstagen alle Tiere. Bei der Verdünnung 1:1000 überlebten 3 Tiere.

Die Tabelle zeigt, daß die ST_{50} bei der Verdünnung 1:50 mit 8,5 Tagen gefunden wurde.

Tabelle II

3.2 Absterbefolge im Hauptversuch in Gruppe I und II

	Ia (10 Tiere)	Ib (20 T.)	IIa (10 T.)	IIb (10 T.)
1. Tag		x		
2. Tag		x		
3. Tag	x	x		
4. Tag	x	x		
5. Tag	x	xx	x	
6. Tag	x		xxx	xx
7. Tag		x	xx	xxxx
8. Tag		x		x
9. Tag	x	x		
10. Tag	x	x	x	
11. Tag		x	x	x
12. Tag	x	xx		
13. Tag		x		
14. Tag		x		
15. Tag	x			x

Die ST_{50} wurde für die Gruppe IIa und IIb bei 7 Tagen ermittelt. In Gruppe Ia lag sie bei 9 und in Gruppe Ib bei 10 Tagen. Es fällt an diesem Ergebnis auf, daß die ST_{50} in den Gruppen I zwar höher liegt, die Absterberate aber insgesamt früher beginnt. In den Kontrollgruppen III (nur Cyproteron) und IV (unbehandelt) starben während der Versuchszeit keine Tiere.

Absterberate im Hauptversuch

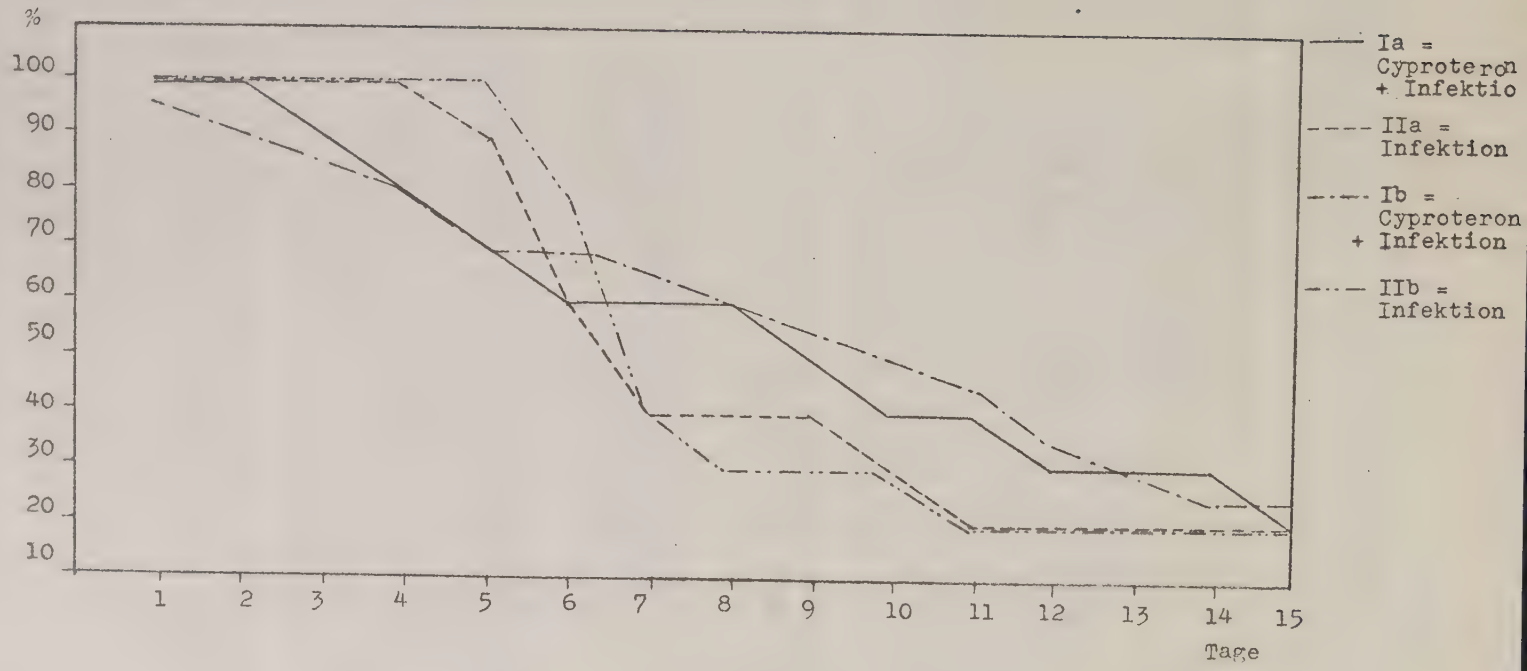


Tabelle III

3.3 Mittleres Gewicht der Versuchstiere in g.

	Anfangsgewicht	Endgewicht	Bilanz
Gr. Ia	420	385	-35
Gr. Ib	452	406	-46
Gr. IIa	436	372	-64
Gr. IIb	470	384	-86
Gr. IIIa	430	436	+ 6
Gr. IIIb	448	462	+14
Gr. IVa	428	434	+ 6
Gr. IVb	442	450	+ 8

Die vier Infektionsgruppen erlitten, wie das Tabelle III zeigt, erhebliche Gewichtsverluste, während die vier Kontrollgruppen leicht an Gewicht zunahmen.

Zu erwähnen ist außerdem noch, daß die Gewichtsunterschiede in den einzelnen Gruppen bis zu 100 g betrugen.

Tabelle IV

3.4 Mittlere Temperatur in °C.

Tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Gr.Ia	39,9	39,8	39,6	40,4	39,8	39,7	40,0	39,8	39,0	39,6
Gr.Ib	40,5	40,6	40,3	40,5	40,5	40,2	40,1	39,7	39,8	39,9
Gr.IIa	40,3	40,5	40,2	41,0	40,0	39,9	39,8	40,2	40,4	39,9
Gr.IIb	40,1	40,3	40,1	40,6	39,9	40,4	40,1	39,8	40,o	39,8
Gr.IIIa	39,5	39,4	39,3	39,4	39,1	39,3	39,6	39,6	39,4	39,2
Gr.IIIb	39,6	39,2	39,5	39,3	39,6	39,5	39,4	39,5	39,5	39,4
Gr.IVa	39,0	39,2	39,2	39,1	39,2	39,3	39,0	38,9	39,1	39,3
Gr.IVb	39,0	39,4	39,6	39,4	39,4	39,3	39,8	38,6	38,3	39,2

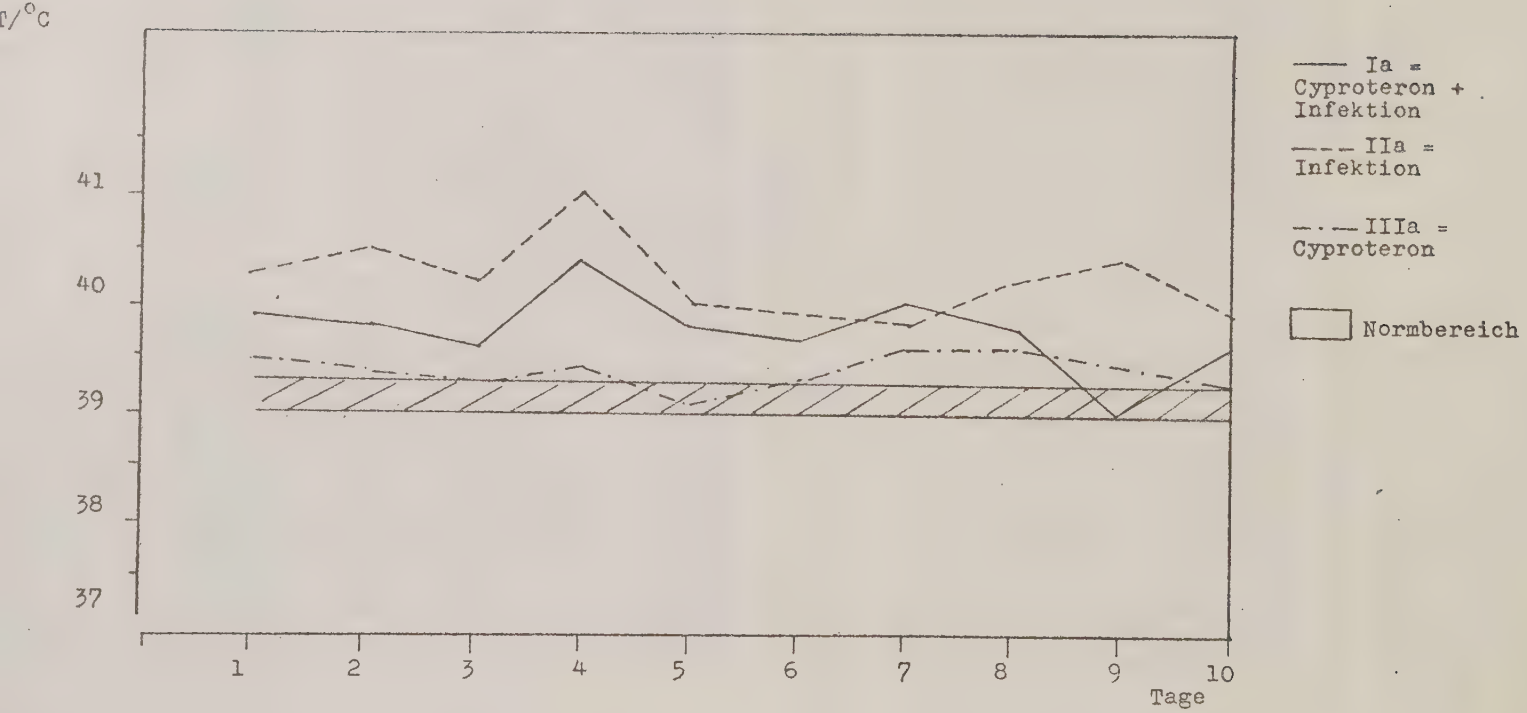
Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
Mittelwert	39,7	40,2	40,2	40,1	39,3	39,4	39,1	39,2
Streuung	3,5	3,2	3,5	3,6	1,6	1,2	2,5	3,2

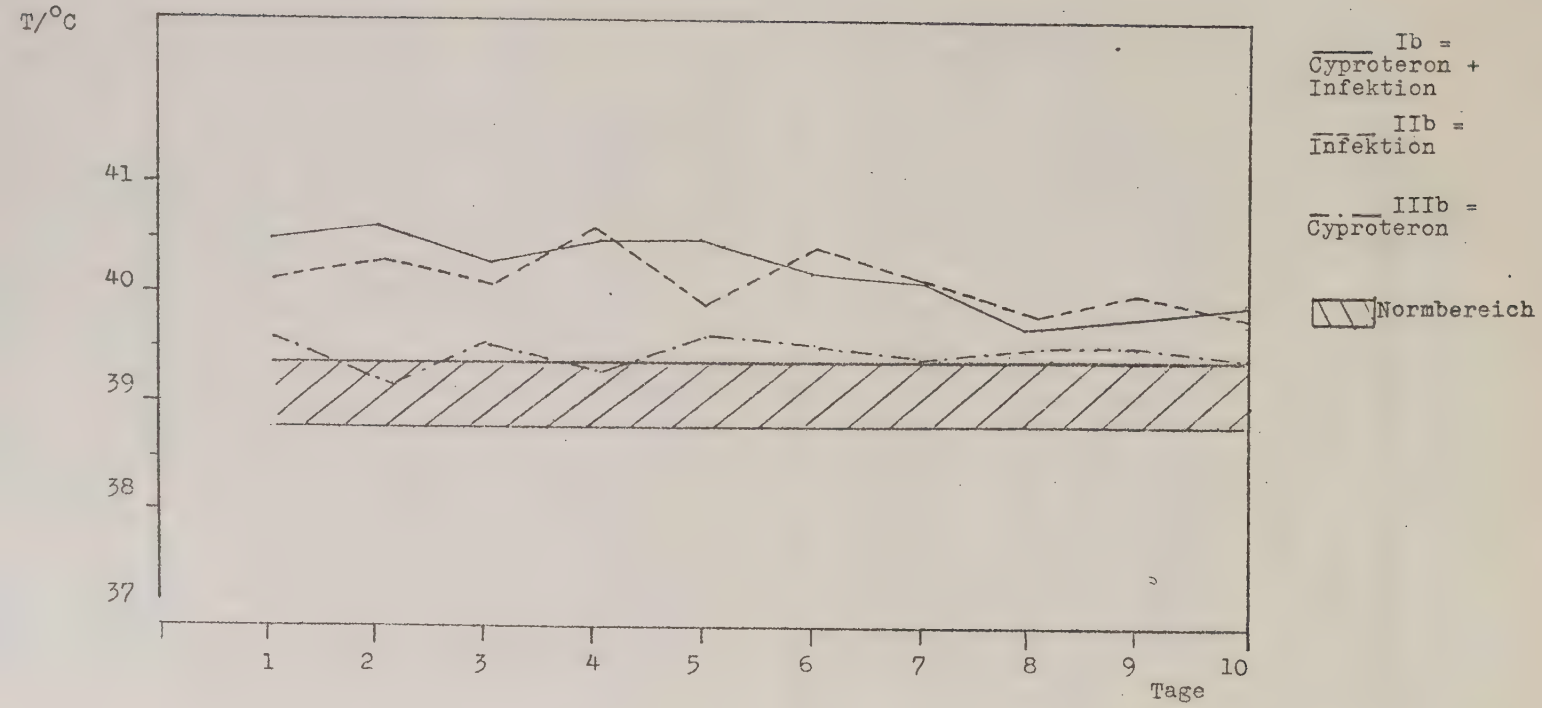
Die Temperaturwerte wurden als Mittelwerte aus je 5 Einzelmessungen gefunden. Die dabei für die beiden Kontrollgruppen ermittelten Werte, erscheinen zwar etwas hoch, liegen aber in dem von H o f f m a n n (24) angegebenen Normbereich.

Es ergibt sich, daß die Werte innerhalb der einzelnen Gruppen nicht signifikant differieren (z.B. Gruppe Ia zu Gruppe Ib). Es unterscheiden sich signifikant die Gruppen Ia, Ib und IIa, IIb von den Gruppen IIIa, IIIb und IVa, IVb.

Es differierten die Gruppen Ia, Ib und IIa, IIb ebenso wenig untereinander wie die Gruppen IIIa, IIIb und IVa, IVb.

Die Signifikanzgrenzen für diese Aussagen lagen bei p = 0,025. Dieser Grenzwert bedeutet eine Aussagekraft von 95 %iger Wahrscheinlichkeit.


T/°C
41
40
39
38
37
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
Ia = Cyproteron + Infektion
IIa = Infektion
IIIa = Cyproteron
Normbereich


T/°C
41
40
39
38
37
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
Ib = Cyproteron + Infektion
IIb = Infektion
IIIb = Cyproteron
Normbereich

3.5 Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin

Tabelle V

Ausscheidung von 17-Ks im Urin in ug/Tier/Tag

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Gr.Ia	201	310	270	185	336	121	229	257	180	234
Gr.Ib	171	195	86	202	230	221	181	213	375	372
Gr.IIa	99	123	158	71	80	156	99	174	156	127
Gr.IIb	110	132	233	225	74	227	100	201	171	146
Gr.IIIa	68	34	112	190	390	332	189	243	209	141
Gr.IIIb	123	84	102	115	135	320	301	325	103	108
Gr.IVa	87	94	84	58	82	96	108	91	97	91
Gr.IVb	63	94	50	75	57	80	60	61	35	86

Was bei dieser Tabelle auffällt und was sich dann bei der Berechnung als signifikant herausstellte ist, daß sich die beiden mit Cyproteron behandelten Gruppen in der 17-KS Ausscheidung deutlich von den beiden anderen Gruppen unterscheiden ($p = 0{,}0025$). Es fällt weiterhin auf, daß die Ergebnisse bei den infizierten Gruppen zwischen Männchen und Weibchen nicht differieren, während bei den nicht infizierten Gruppen signifikante Unterschiede bestehen ($p = 0{,}0025$).

Bei den Gruppen Ia und Ib sieht man schon nach 24 Stunden einen Anstieg zu sehr hohen Werten, die dann während des gesamten Meßzeitraumes nicht mehr abfallen. Die Werte der Gruppen IIa und IIb zeigen einen solchen Anstieg erst am 2. und 3. Tag und stellen sich in der 2. Hälfte der Meßperiode auf ein erhöhtes Plateau ein. Die Gruppe III ergibt einen Anstieg am 5. - 6. Tag bzw. am 6. - 8. Tag. Die Gruppe IV zeigt keinen charakteristischen Verlauf.

Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
Mittelwert	232	224	124	161	190	171	88	66
Streuung	64	88	36	58	111	100	13	17

Berechnung:

Standart: 1 ml eingedampfter Lösung von 10 mg Androsteron in 100 ml absolutem Alkohol entspricht 100 Androsteron.

In dem Testwert sind 100 Androsteron sowie folgende Reagenzien enthalten:

1) 2 ml 1% m-Dinitrobenzol in absolutem Alkohol
2) 1 ml 3 n wässrige KOH

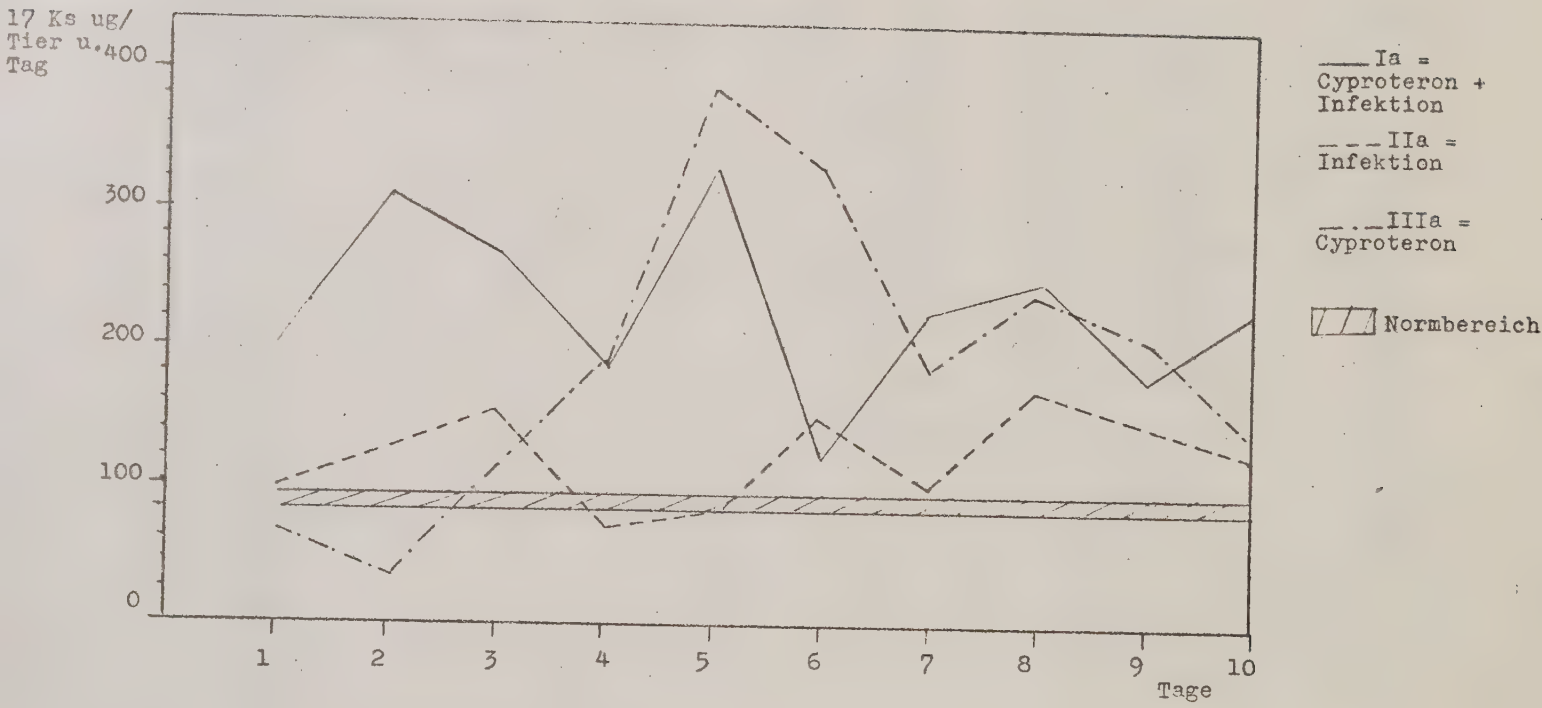
(Zimmermann 1955)

Die Messung erfolgte im Eppendorf-Photometer mit einem Filter von Hg 546 nm bei einer Küvettenschichtdicke von 10 mm gegen reinen Äther.

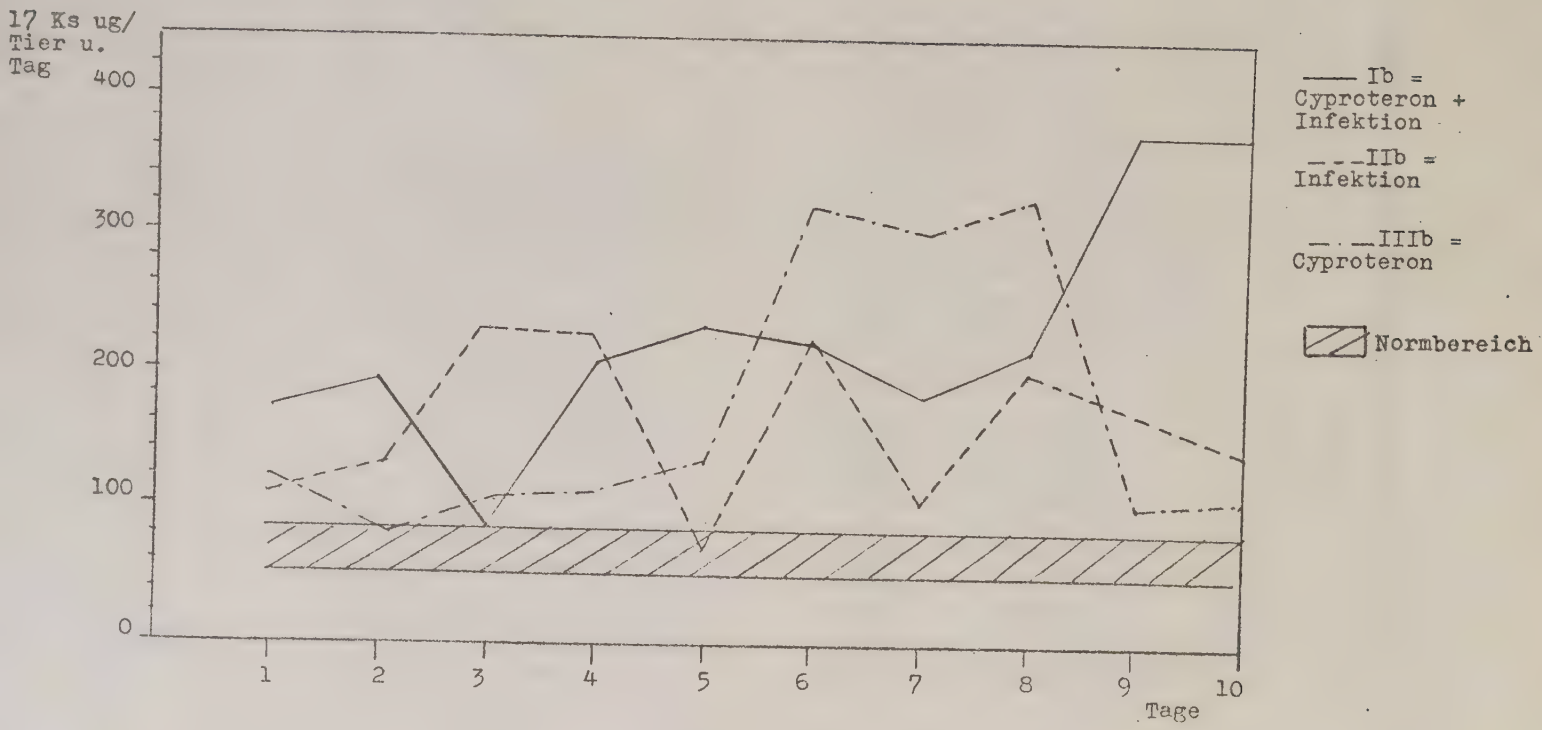
$$17\text{-KS in ug/Tier und Tag} = \frac{(P - L)}{(T - L)} \times 10 \times U \times 1000$$

P = Probenwertextinktion
T = Testwertextinktion
U = Urinausscheidung in Liter/die
L = Leerwertextinktion

17 Ketosteroide im Urin gemessen in ug / Tier und Tag



17 Ketosteroide im Urin gemessen in ug /Tier und Tag



3.6 Ausscheidung von 17-Ketogenen Steroiden im Urin

Tabelle VI

Ausscheidung von 17-Ketogenen Steroiden, Messung in ug/Tier/Tag

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Gr.Ia	453	790	510	423	496	582	670	750	530	610
Gr.Ib	362	550	312	293	600	315	384	326	575	630
Gr.IIa	231	213	310	117	230	290	170	315	273	183
Gr.IIb	221	233	395	390	310	380	253	270	211	213
Gr.IIIa	84	52	190	251	760	685	495	660	258	227
Gr.IIIb	172	186	145	167	233	530	420	393	186	230
Gr.IVa	113	126	116	185	99	60	64	135	104	141
Gr.IVb	93	96	100	102	84	93	70	88	67	32

Der stärkste Anstieg der 17-Ketogenen Steroidausscheidung ist bei den Gruppen I und III zu beobachten. Aber auch die Werte der Gruppe II sind noch signifikant gegenüber denen der Gruppe IV erhöht ($p = 0{,}0025$). Während aber die Werte der Gruppe II (Infektion) gegen Ende der Meßperiode in oberen Normbereich zurückkehren, bleiben die der Gruppe I (Cyproteron + Infektion) maximal erhöht, die der Gruppe III (Cyproteron) nähern sich dem Normbereich.

In fast allen Gruppen läßt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0{,}0025$) in der Ausscheidung der 17-Ketogenen Steroide zwischen Männchen und Weibchen feststellen.

Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
Mittelwert	581	434	233	287	366	266	114	82
Streuung	123	136	64	75	261	132	36	21

Berechnung:

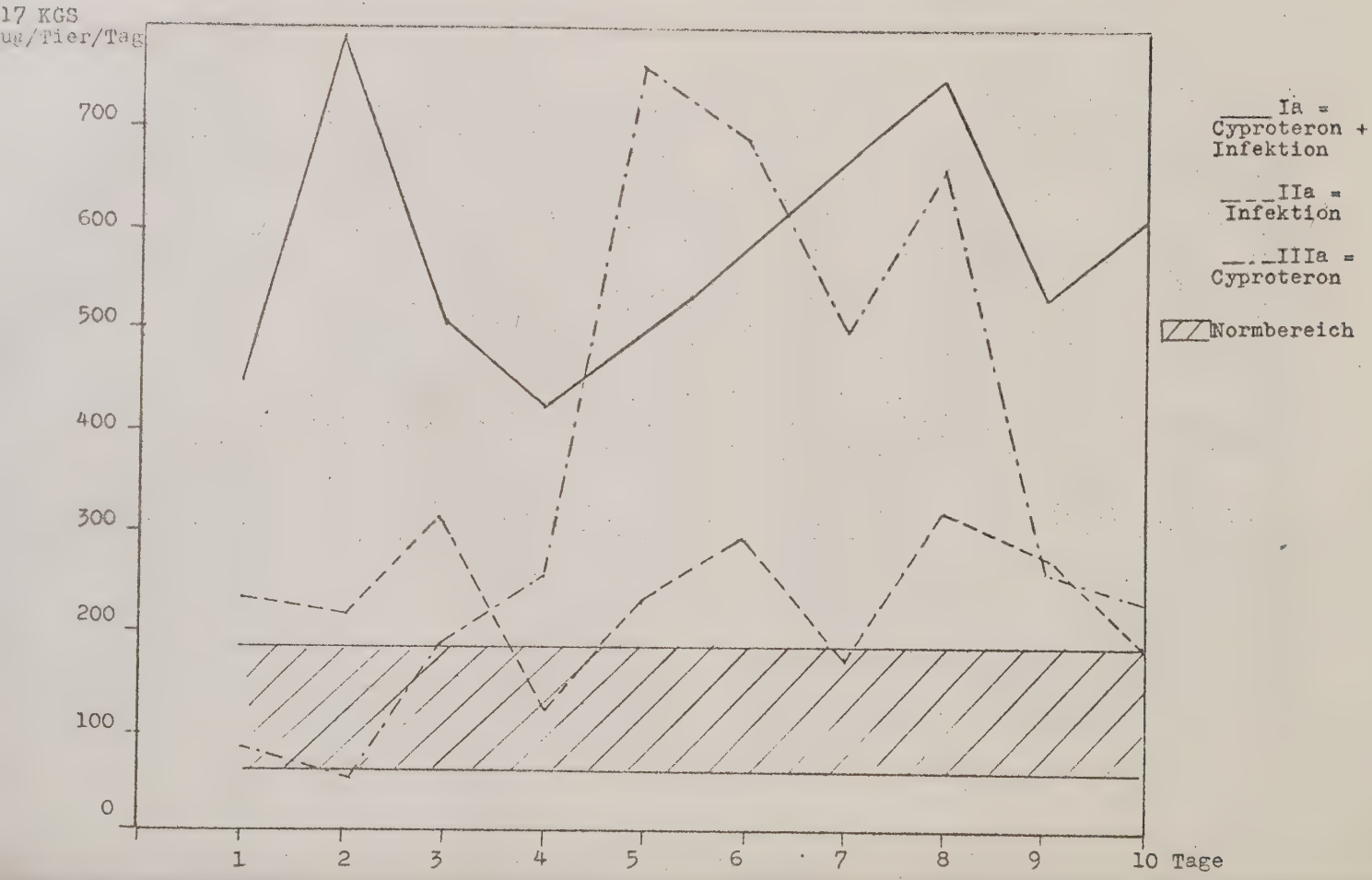
Standart: siehe Seite 15

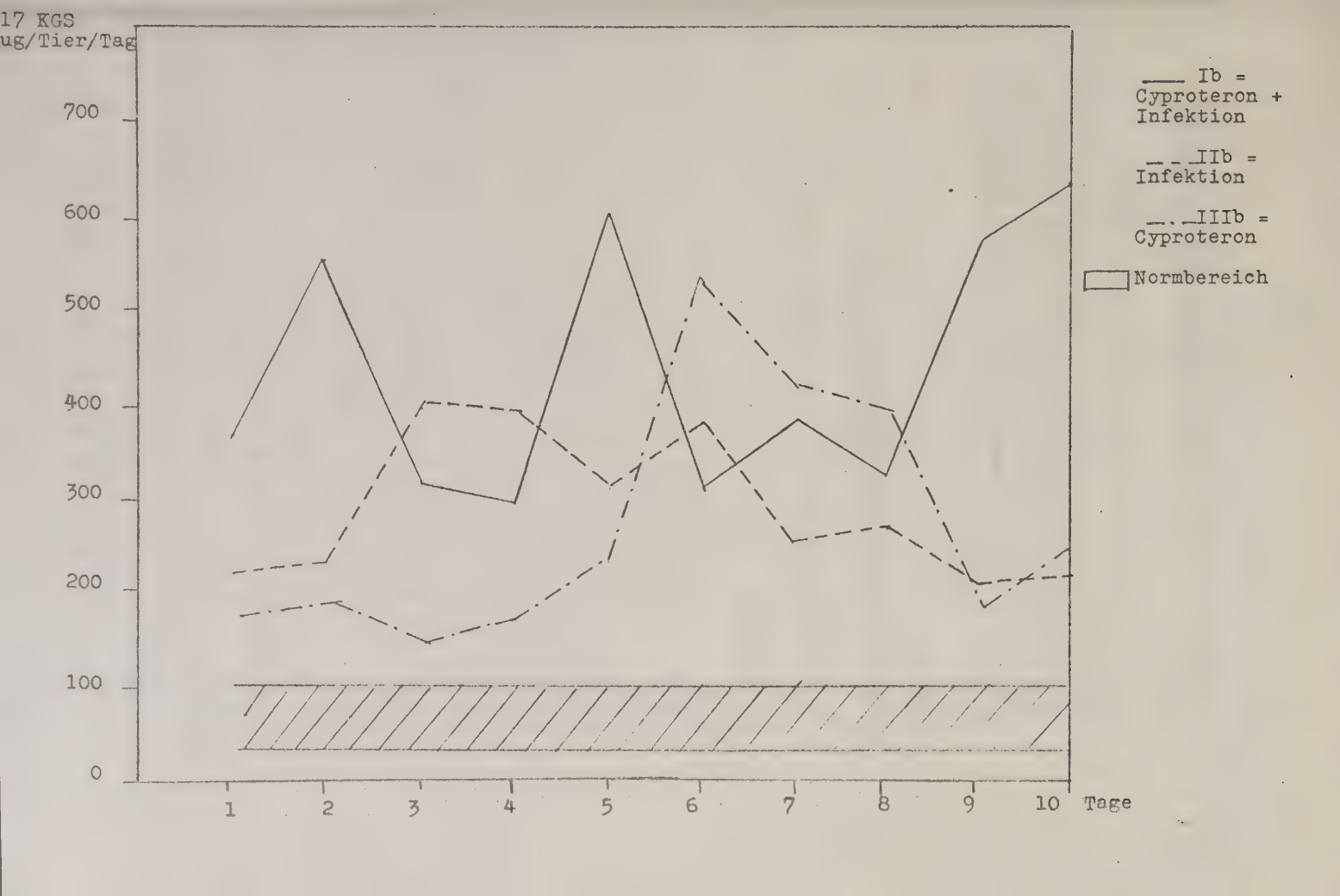
Formel

$$\text{17-KGS in ug/Tier und Tag} = \frac{2\,(P - L) - \text{Ext. 17-KS}}{(T - L)} \times 10 \times U \times 1000$$

P = Probenwertextinktion
T = Testwertextinktion
L = Leerwertextinktion
U = Urintageausscheidung pro Tier in Liter

17 Ketogene Steroide im Urin gemessen in ug / Tier und Tag




17 KGS
ug/Tier/Tag
700
600
500
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
Ib = Cyproteron + Infektion
IIb = Infektion
IIIb = Cyproteron
Normbereich

3.7 Quotient zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Urin

Dieser Quotient stellt das Verhältnis zwischen der Ausscheidung der 17-Ketogenen Steroide und der 17-Ketosteroide im Urin bezogen auf den Normbereich, als den wir die Werte der Gruppe IV ermittelten, dar. Der Quotient wurde jeweils getrennt für Männchen und Weibchen errechnet.

Formel:

$$\frac{\text{Mittlere 17-KGS Ausscheidung der Gr. IV}}{\text{Mittlere 17-KS Ausscheidung der Gr. IV}} = 1$$

Für Männchen: $\frac{114}{88} = 1$ Für Weibchen: $\frac{82}{86} = 1$

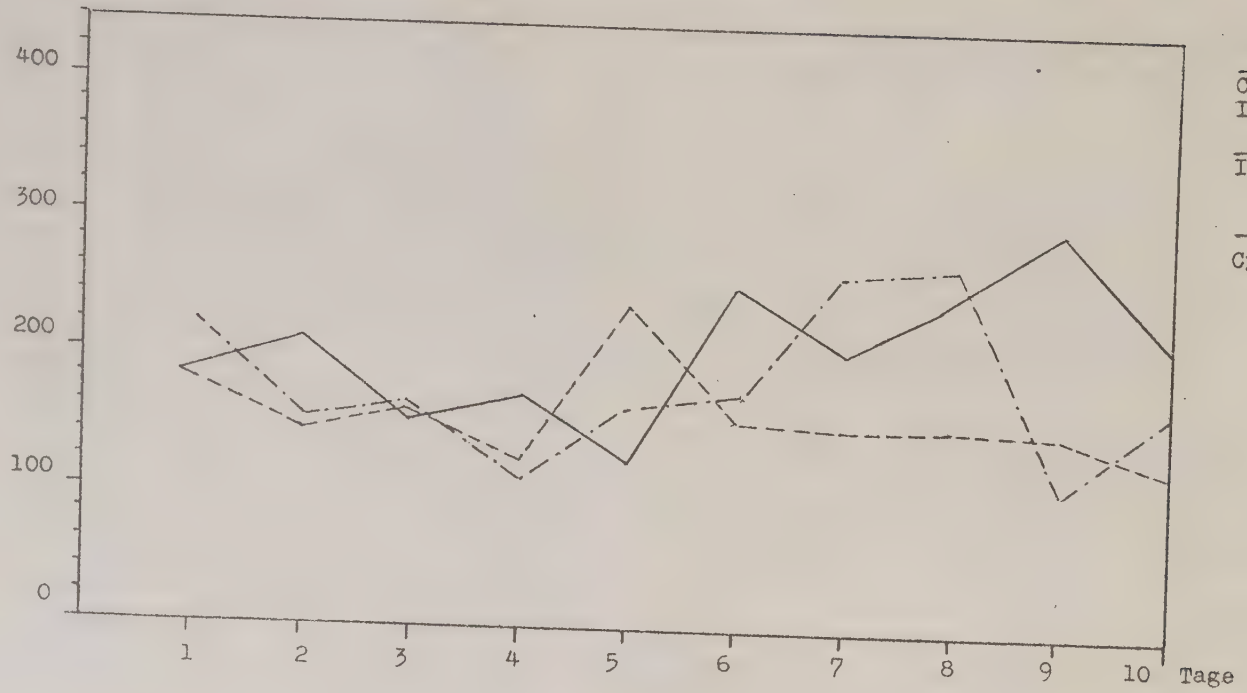
Tabelle VII

Tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Gr.Ia	1,87	2,11	1,51	1,70	1,22	2,50	2,04	2,41	2,94	2,16
Gr.Ib	1,78	2,35	2,95	1,20	2,16	1,18	1,76	1,27	1,27	2,25
Gr.IIa	2,25	1,52	1,64	1,10	1,61	1,71	2,61	2.71	1,05	1,60
Gr.IIb	1,16	1,84	1,20	1,20	1,30	1,36	1,15	1,00	1,50	1,76
Gr.IIIa	1,85	1,44	1,61	1,25	2,39	1,54	1,50	1,50	1,46	1,20
Gr.IIIb	1,66	1,45	1,40	1,70	2,33	1,39	2,10	1,11	1,02	1,20

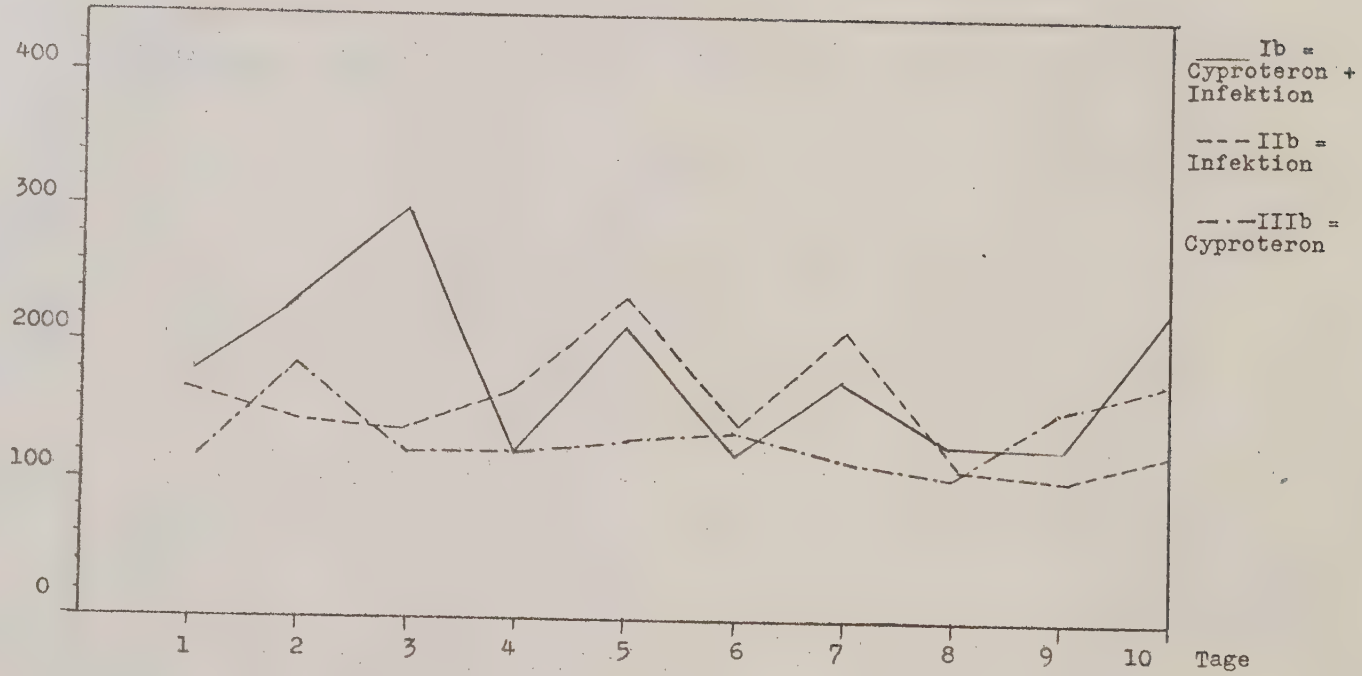
Hier zeigt sich, daß die Quotienten der Gruppe I schneller ansteigen und signifikant höher bleiben ($p = 0,0025$) als die der übrigen Gruppen.

Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb
Mittelwert	2,04	1.82	1,57	1,53	1,78	1,34
Streuung	0,50	0,61	0,33	0,42	0,56	0,27

Quotient aus anabolen und katabolen Steroiden im Urin



Quotient aus anabolen und katabolen Steroiden im Urin



3.8 17-Ketosteroide im Plasma

Tabelle VIII

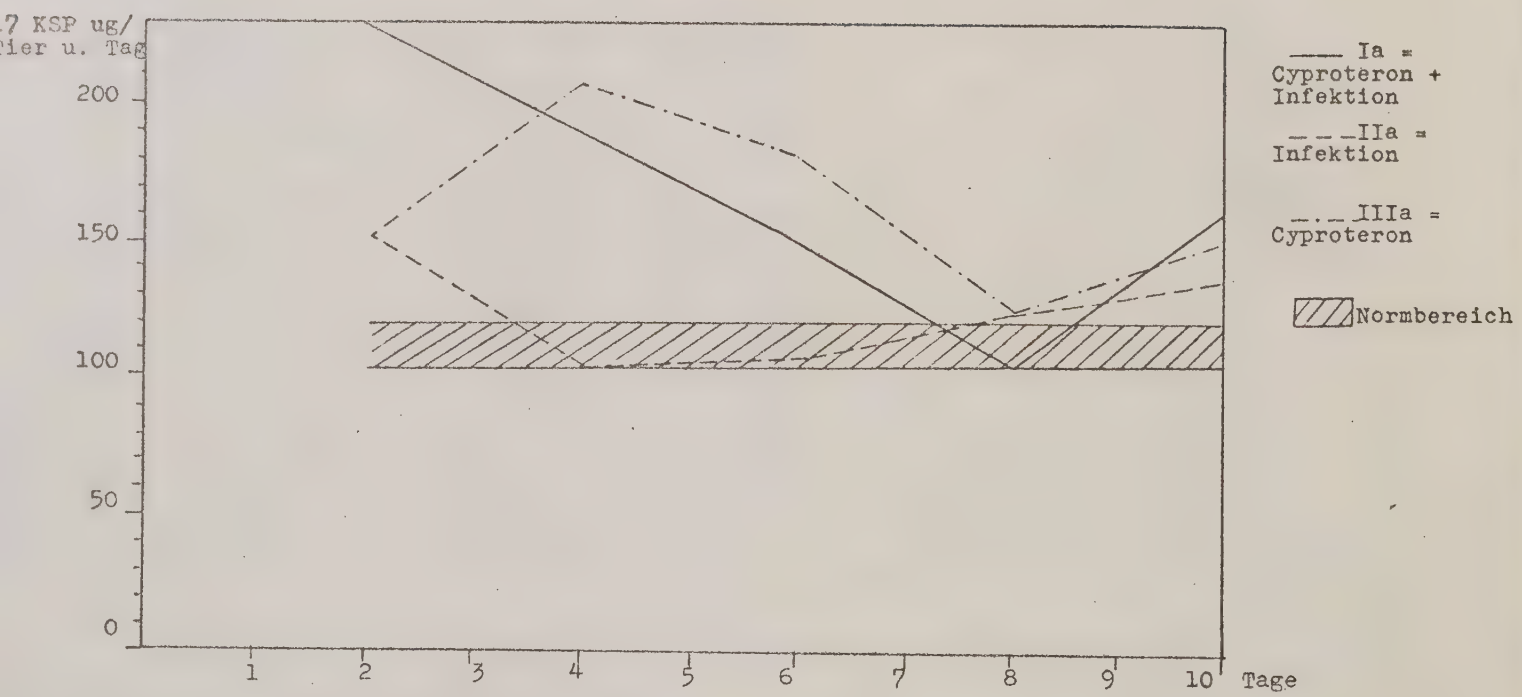
17-Ketosteroide im Plasma, Messung in ug/Tier/Tag

Tag	2.	4.	6.	8.	10.
Gruppe Ia	230	191	150	105	162
Gruppe Ib	210	222	180	218	162
Gruppe IIa	156	105	108	125	135
Gruppe IIb	118	228	171	160	106
Gruppe IIIa	150	208	182	125	151
Gruppe IIIb	235	258	220	217	136
Gruppe IVa	120	100	108	105	133
Gruppe IVb	81	73	92	110	80

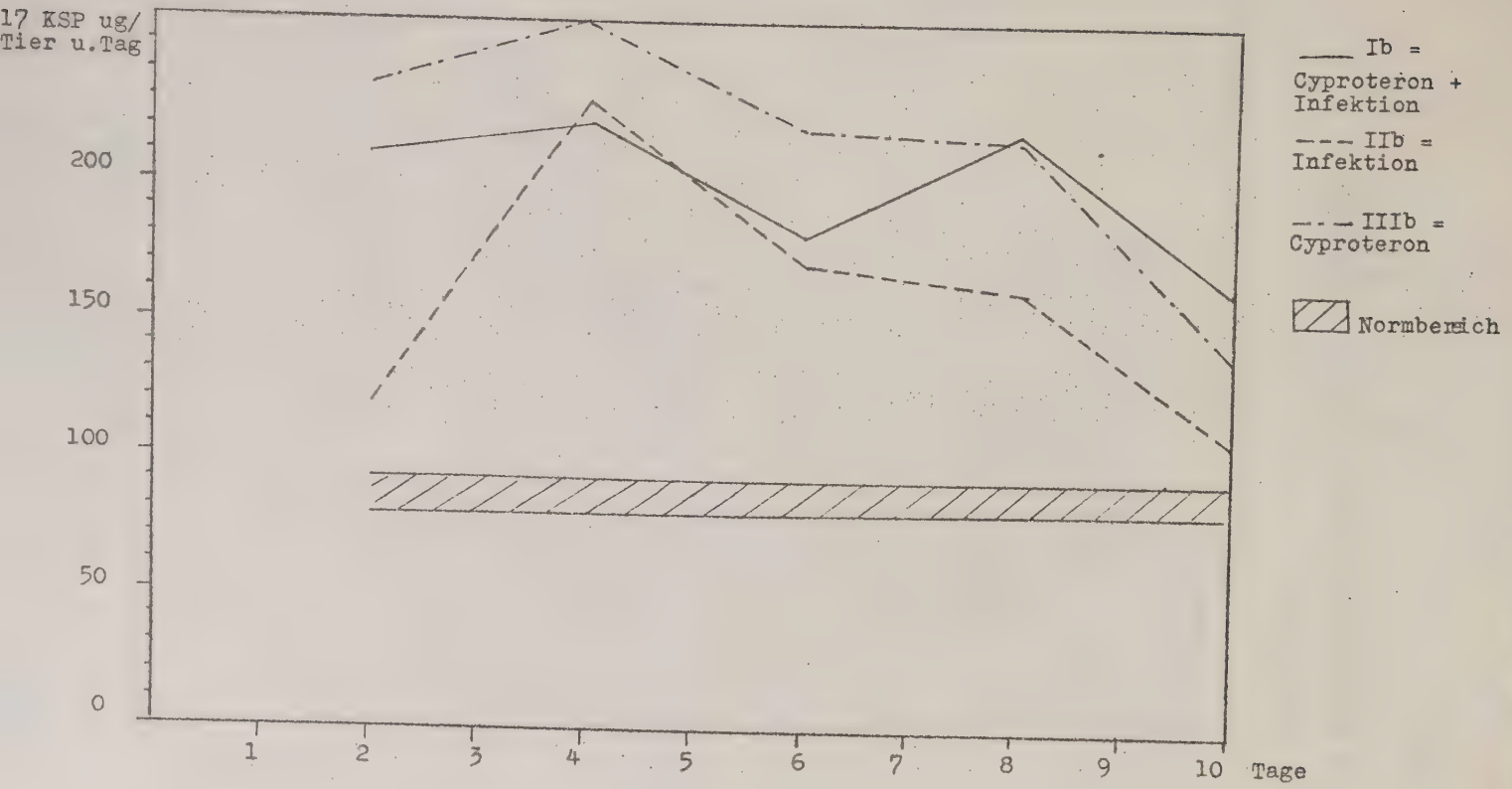
Es zeigen sich hier nur schwach signifikante Unterschiede ($p = 0{,}01$) der Gruppen I, II und III gegenüber der Gruppe IVa, während gegenüber der Gruppe IVb die Signifikanz bei $p = 0{,}0025$ liegt. Es ist außerdem ein verschieden schnelles Ansteigen der Werte bei den Gruppen I und II zu beobachten.

Weiterhin bestehen signifikante Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen der Gruppe IV ($p = 0{,}005$).
Die Berechnung wurde in gleicher Art durchgeführt, wie bei den 17-Ketosteroiden im Urin. Siehe dort.

Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
Mittelwert	167	198	125	156	163	213	113	87
Streuung	46	26	20	48	32	46	13	14


17 KSP ug/
Tier u. Tag
200
150
100
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
Ia = Cyproteron + Infektion
IIa = Infektion
IIIa = Cyproteron
Normbereich

17 Ketosteroide im Plasma gemessen in ug / Tier und Tag



3.9 Freie und gebundene Corticoide im Plasma

Tabelle IX

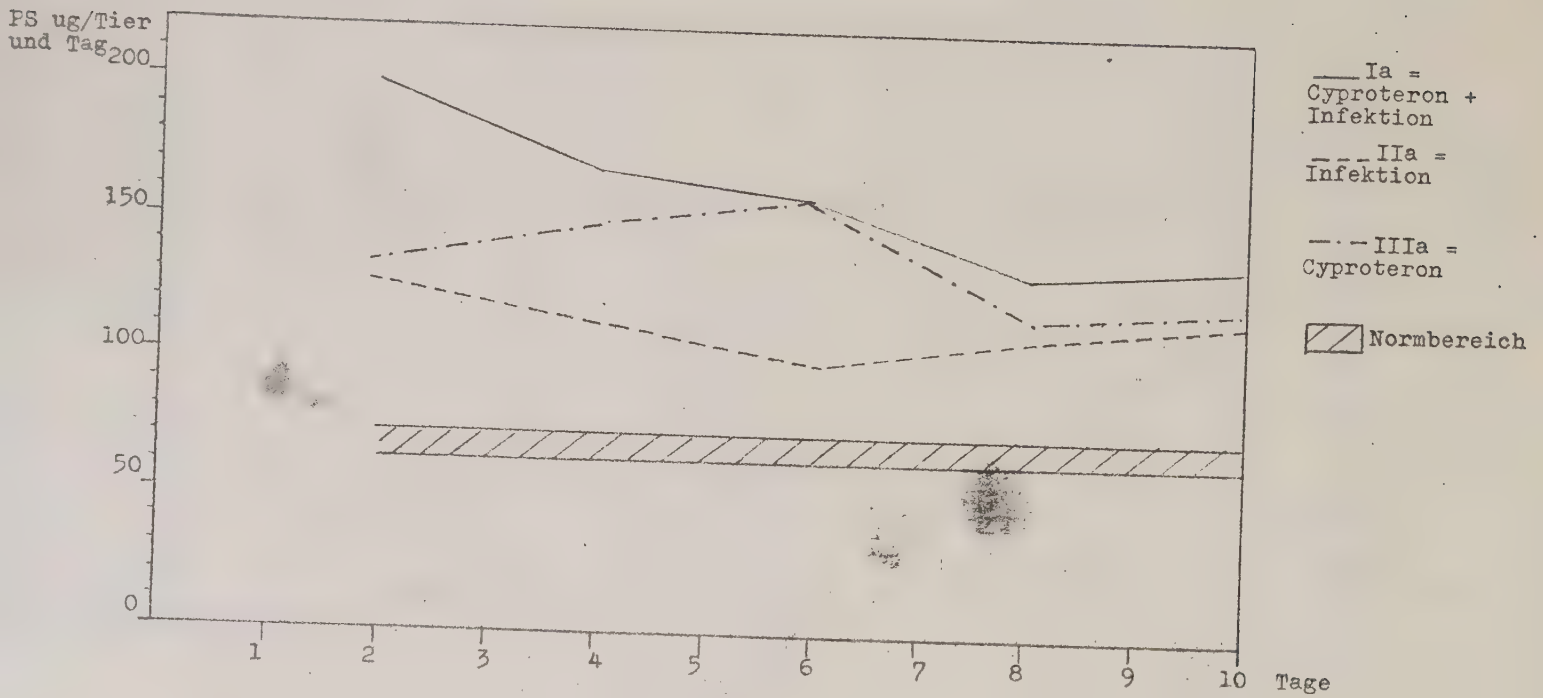
Freie und gebundene Corticoide im Plasma, Messung in ug/Tier/Tag

Tag	2.	4.	6.	8.	10.
Gruppe Ia	201	169	159	132	137
Gruppe Ib	187	205	200	167	102
Gruppe IIa	127	112	98	109	115
Gruppe IIb	115	172	123	117	97
Gruppe IIIa	135	148	157	116	120
Gruppe IIIb	174	188	156	215	143
Gruppe IVa	72	61	63	115	68
Gruppe IVb	59	64	67	53	71

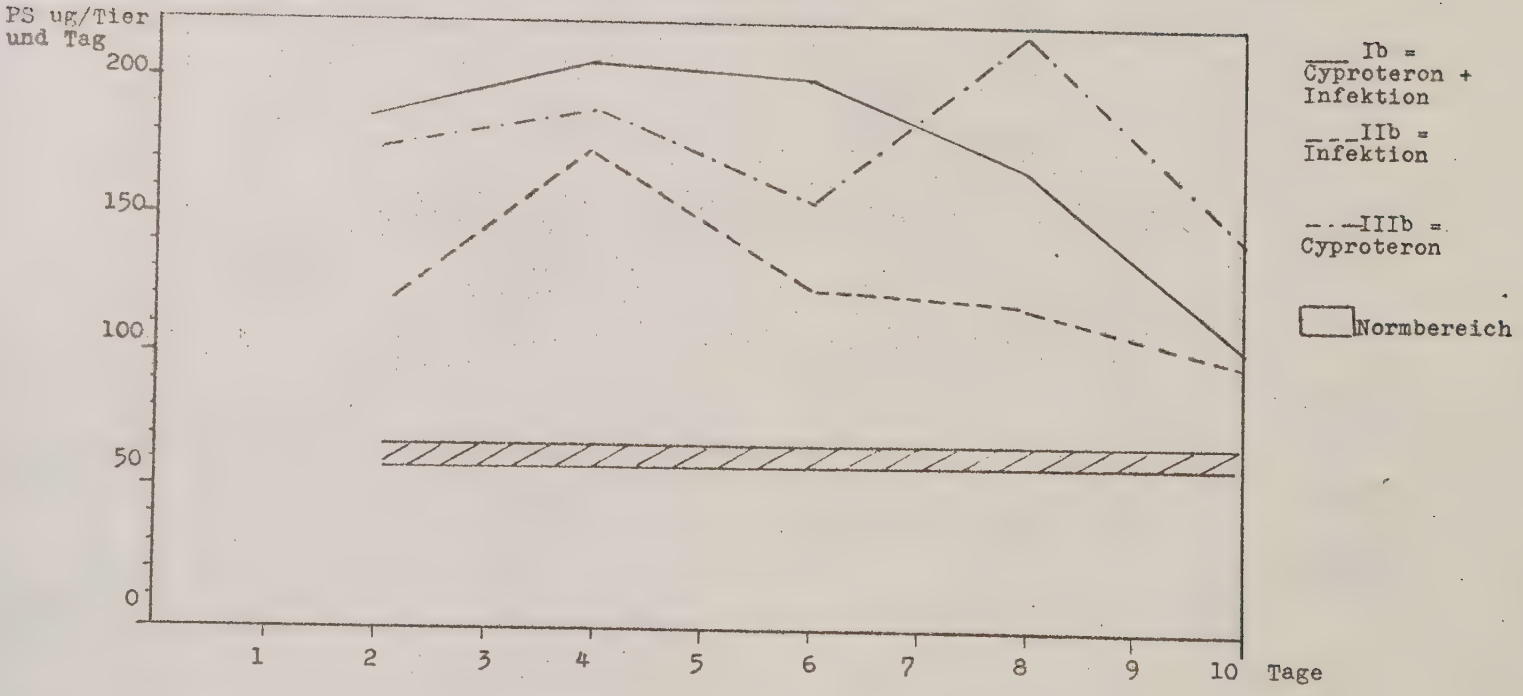
Wir beobachten hier ein Ansteigen der Werte der Gruppen I, II und III schon am 2. Tag. Die Werte der Gruppe III sind signifikant höher als die der Gruppe II ($p = 0{,}005$). Es ist zu bemerken, daß die ersten drei Gruppen während der gesamten Meßdauer stark erhöhte Werte beibehielten, und in keinem Fall in den Normbereich zurückkehrten. Zwischen den Gruppen I und II wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
Mittelwert	159	172	112	124	135	175	75	62
Streuung	27	41	10	28	17	28	22	7

Freie und gebundene Corticoide im Plasma gemessen in ug / Tier und Tag



Freie und gebundene Corticoide im Plasma gemessen in ug/Tier und Tag



3.10 Quotient zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Plasma

Tabelle X

Quotient freie und gebundene Corticoide/17-KS im Plasma:

Tag	2.	4.	6.	8.	10.
Gruppe IA	1,03	1,04	1,26	1,48	1,00
Gruppe Ib	1,25	1,29	1,56	1,07	1,03
Gruppe IIa	0,96	1,26	1,07	1,02	1,03
Gruppe IIb	1,36	1,05	1,00	1,02	1,28
Gruppe IIIa	1,07	0,85	1,23	1,09	1,17
Gruppe IIIb	1,02	1,01	1,00	1,38	1,47

Dieser Quotient stellt das Verhältnis dar zwischen Porter-Silber Chromogenen und 17-Ketosteroiden im Plasma bezogen auf den Normbereich, als den wir die Werte der Gruppe IV ermittelten. Der Quotient wurde jeweils getrennt für Männchen und Weibchen errechnet.

Formel:

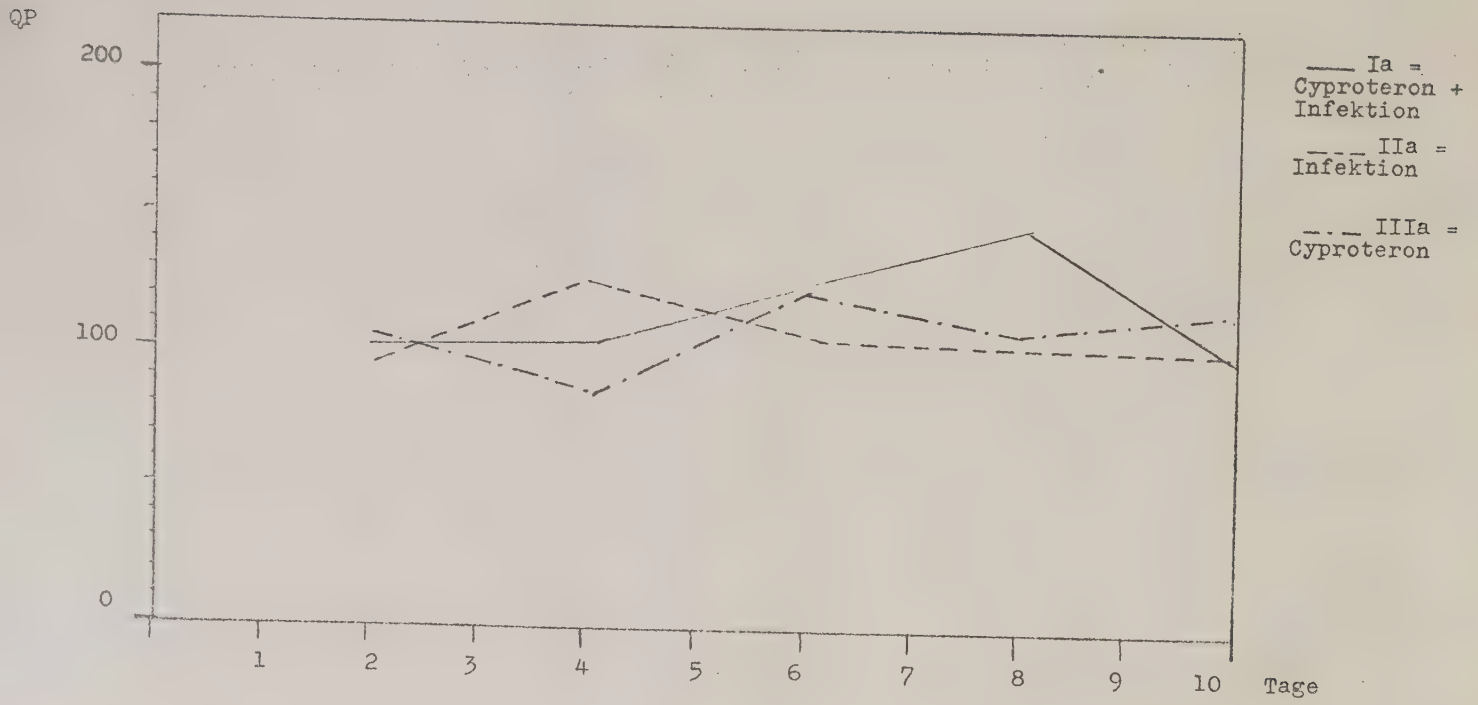
$$\frac{\text{Mittlere PSC im Plasma der Gr. IV}}{\text{Mittlere 17-KS im Plasma der Gr. IV}} = 1$$

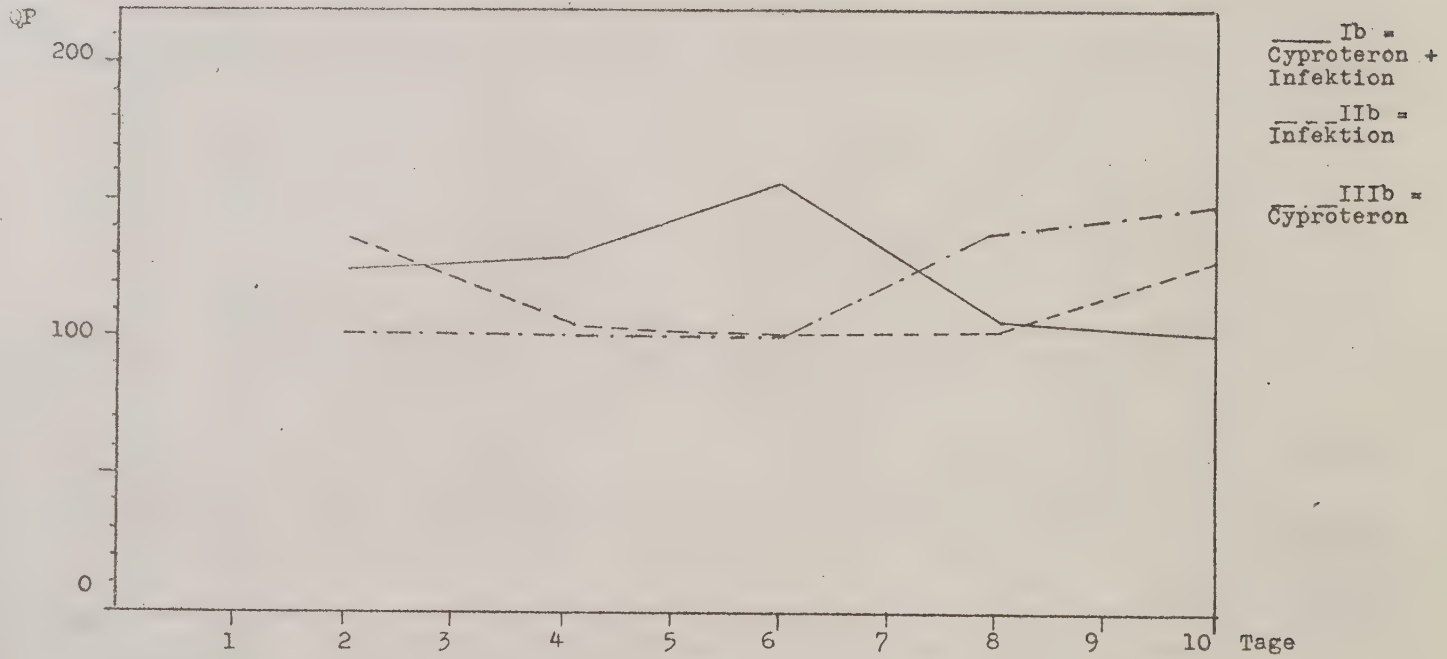
Für Männchen: $\frac{75}{113} = 1$ Für Weibchen: $\frac{62}{87} = 1$

Zwischen den Gruppen I und II bestehen statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0{,}0025$). Bezüglich des Verlaufs ist keine Aussage zu treffen, Es sind auch sonst keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu finden.

Gruppe	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb
Mittelwert	1,16	1,24	1,06	1,14	1,08	1,17
Streuung	0,20	0,21	0,11	0,16	0,14	0,22

Quotient aus anabolen und katabolen Steroiden im Plasma




QP
200
100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
_____ Ib = Cyproteron + Infektion
_ _ _ IIb = Infektion
_ . _ . IIIb = Cyproteron

4. Diskussion

Für unsere Versuche verwendeten wir als Infektionserreger Salmonellen vom Typ Salmonella typhimurium S 7.

Nach W. K o c h und G. H e i n (27) führen Salmonellosen bei Nagetieren zu Bakteriämie, Kachexie und Durchfall, was wir bestätigen konnten.
Wir legten die ST_{50} (survival time 50), das ist die Zeit, nach der noch 50 % der Tiere leben sollten, auf 10 Tage fest. Dies folgt dem Versuchsaufbau von Z i m m e r m a n n et al. und L ü b k e (73, 31, 32), wonach die Antikörperbildung gegen fremde Erreger etwa am 7ten Tage beginnt. In beiden Infektionsgruppen IIa und IIb erreichten wir jeweils eine ST_{50} von 7 Tagen.
Bei einigen Tieren traten nach Injektion der öligen Lösung von Cyproteron etwa kirschgroße Tumoren im Bereich der Injektionsstelle am Nacken auf. Wir deuteten diese Tumoren als lipophage Granulome, da sie auch bei Tieren der Gruppe IV auftraten, also der Gruppe, die nur mit dem Gemisch von Sesamöl und Benzylbenzoat im Verhältnis 5:1 behandelt wurden. Die Tiere der Gruppe II, bei denen nur eine Infektion gesetzt wurde, zeigten dagegen keine solchen Tumoren.

4.1 CYPROTERON

Auf der Suche nach synthetischen Gestagenen, die bei Schwangerschaftsstörungen keine virilisierenden Wirkungen auf den Feten haben sollten, fand W i e - c h e r t von der Schering AG, Berlin, das Steroid Cyproteronacetat (1,2 alpha-Methylen-6-chlos-delta 4,6-pregnadien-17 alpha-Ol-3,20-dion-17-acetat). Als verwandte Substanz wurde weiterhin das Cyproteron, der freie Alkohol des Cyproteronacetats, gefunden.

Figur 1: Formeln von Cyproteronacetat, Cyproteron und Testosteron

Bei der Überprüfung im Tierversuch auf eine etwaige virilisierende Nebenwirkung fanden H a m a d a , N e u m a n n und J u n k m a n n 1963 (17) eine antimaskuline Wirkung auf männliche Rattenfeten. Dieser antimaskuline Effekt wurde seither von mehreren Autoren in verschiedener Richtung untersucht.

4.2 WIRKUNGSMECHANISMUS

Das männliche Keimdrüsenhormon wird in den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodengewebes produziert. Die Größe der Produktion hängt ab von der Höhe der Gonadotropinsekretion des Hypophysenvorderlappen. Diese wiederum wird von Releaserfaktoren des Sexualzentrums im Zwischenhirn reguliert. Die Ausschüttung der Releaserfaktoren wird stimuliert durch die Höhe des Testosteronspiegels im Blut, d.h. ist der Testosteronspiegel hoch, so ist die Ausschüttung von Releaserfaktoren gering und umgekehrt. Es handelt sich hier um einen sogenannten negativen "feed back" Mechanismus.

Der Wirkungsmechanismus des Cyproterons wird nun von einigen Autoren, besonders von N e u m a n n und Mitarbeitern (26, 39, 40, 41, 5), in einer kompetitiven Verdrängung des Testosterons von den Rezeptoren im Zwischenhirn gesehen. B r e u e r und H o f f m a n n (6, 7) halten den Hemmungsmechanismus für teils kompetitiv, teils nicht kompetitiv. Sie vermuten die Hemmung mehr in einer Beeinflussung des androgenbildenden Enzym-Substrat-Komplexes.

Figur 2: Schematische Darstellung der inkretorischen Hypophysen- und Hodenfunktion unter normalen und experimentellen Verhältnissen (aus 12).

Wegen ihrer spezifischen Wirkungen im Hormonhaushalt werden Cyproteron und Cyproteronacetat zu der Gruppe der Antiandrogene gerechnet. "Antiandrogene beeinflussen alle Organe und Organsysteme, die in irgendeiner Weise funktionell oder morphologisch androgenabhängig sind." (42) Daraus geht hervor, daß der Ansatzpunkt des Cyproterons nicht nur zentral, sondern auch an den Androgenrezeptoren der peripheren Organe liegt.

Betrachten wir zunächst die Störung der Sexualdifferenzierung unter der Applikation der beiden Antiandrogene. Es kommt bei männlichen Feten zur Entwicklung einer Vagina aus der Urethra und dem Utriculus Prostaticus und zu einer nur rudimentären Ausbildung der Prostata (14, 15, 43). Wirkungen an Samenblase und Ductus Deferens konnten nicht beobachtet werden, außerdem fand die Degeneration der Müllerschen Gänge wie beim normalen Fetus statt (14, 33, 11). Bei weiblichen Feten verhinderte die Behandlung mit Cyproteron die Maskulinisierung durch Testosteronpropionat (11). Die Behandlung neugeborener männlicher Tiere mit dem Antiandrogen verhinderte die Differenzierung des Sexualzentrums in Hypothalamus zum männlichen Typ (45) und ahmte neonatale Kastrationseffekte nach (46, 47). Die maskuline Differenzierung des Cortisolstoffwechsels kann durch Cyproteronacetatgaben zwischen dem 28. und 44. Lebenstag bei Rattenmännchen nicht verhindert werden (8). Das Ausschalten der fetalen Androgene führt bei Rattenböcken zur Ausbildung von Milchdrüsen (48). Die Auffassungen der einzelnen Autoren über die Höhe der Gonadotropinsekretion gehen etwas auseinander. Hierbei müssen wir allerdings die Art des verwendeten Präparates unterscheiden.

1) Bei Applikation von Cyproteron:
   a) nicht signifikant verändert (21),
   b) erhöht (56, 49, 51, 58, 5).

2) Bei Applikation von Cyproteronacetat:
   a) vermindert (56, 29),
   b) nicht signifikant verändert (16),
   c) vermindert aber nur bei hohen Dosen (37).

Die unterschiedliche Wirkung der beiden Androgene hinsichtlich der Gonadotropinsekretion erklären O t t und H o f f e t (56) mit der starken gestagenen Komponente des Cyproteronacetats, welche die Ausschüttung des Gonadotropins hemmen soll. Aber auch Cyproteron kann, allerdings mit Testosteronpropionat zusammen, die Gonadotropinsekretion hemmen (59).

Die Biosynthese von Testosteron aus 17 alpha-Hydroxyprogesteron kann nach Auffassung der Autoren H o f f m a n n und B r e u e r (6, 7, 25) durch Cyproteron bis zu 80 % gestört sein.

Die Ausscheidung des Testosteron im Urin ist dagegen stark vermehrt (67, 66, 23), was A p o s t o l a k i s und Mitarbeiter (2) folgendermaßen erklären: wenn Cyproteron ein Antagonist des Testosterons in allen seinen Reaktionen ist, dann muß es auch dessen Abbau in andere metabolische Produkte stören, was zwangsläufig zu einer Erhöhung der Testosteronausscheidung führt.

4,3 Therapeutische Anwendungsmöglichkeiten

Die erste und wahrscheinlich wichtigste therapeutische Anwendungsmöglichkeit beim Menschen ergibt sich aus der zentralen Hemmung durch die beiden Antiandrogene. U. L a s c h e t und L a s c h e t haben als erste die Möglichkeit einer Verwendung bei pathologisch gesteigerter und abartiger Sexualität des Mannes überprüft (29). Sie konnten dabei in 17 Fällen mit 100 mg Cyproteronacetat pro Tag per os Libido und Potenz ohne Therapieversager und wesentliche Nebenwirkungen hemmen. O t t und H o f f e t bestätigen diese Untersuchungen (56, 23, 55) und berichteten gleichzeitig, daß die Spermiogenese bei diesen Patienten fast vollkommen aufgehoben gewesen sei. Nach Absetzen des Präparates soll sich die Spermiogenese langsam wieder normalisieren. Die Hemmung der Hodenfunktion und der Spermiogenese durch Cyproteronacetat wurde auch von N e u m a n n und Mitarbeitern (51, 52) in Tierversuchen an Ratten gefunden.

Die von E l g e r , N e u m a n n und v. B e r s w o r d t - W a l l r a b e erhoffte Anwendungsmöglichkeit bei Prostatakarzinom und Prostatahyperplasie (10) wurde bisher nur von N e r i und Mitarbeitern im Tierversuch bei Prostatahyperplasie bestätigt (38).

N e u m a n n und E l g e r zeigten, daß der Androgen-Antagonismus von Cyproteron auch bei weiblichen Ratten besteht, und deuteten die Anwendung in der Hirsutismustherapie an (53).

B e t t e n d o r f und Mitarbeiter fanden bei der Behandlung von Hirsutismuspatientinnen mit Cyproteron schlechte Ergebnisse (4). Aber H a m m e r s t e i n und C u p o e a n c u zeigten, daß bei

der Anwendung von Cyproteronacetat in Kombination mit Cyproteronacetat in Kombination mit Äthinylöstradiol im Intermenstrium gute Erfolge in der Therapie des Hirsutismus zu erzielen sind (18).

Zur kurzen Zusammenfassung seien noch einmal die wesentlichen Eigenschaften und Unterschiede der beiden Antiandrogene aufgezeigt. Cyproteronacetat stellt eines der stärksten bisher beschriebenen antiandrogenen Steroide dar (68). In dieser Hinsicht wirkt Cyproteron nur ein Viertel bis ein Sechstel so stark (69), besitzt dafür aber keinerlei gestagene Nebenwirkung (69, 53), Cyproteronacetat dagegen zeigt sehr starke gestagene (17) und schwache östrogene Nebenwirkungen (3). Die Tatsache, daß Cyproteron keine hormonalen Nebenwirkungen zeigt, läßt es für eine Testung im Tierversuch geeigneter erscheinen, da Störfaktoren hormoneller Art die antiandrogene Wirkung nicht verschleiern.

4.4 Abwehrmechanismen des Körpers als Antwort auf eine Infektion

Die Abwehrmechanismen des Körpers als Antwort auf einen Stress (Trauma, Infektion) verlaufen immer nach einem Schema, das von verschiedenen Autoren in ähnlicher Weise beschrieben wurde. Die "vegetative Gesamtumschaltung", wie H o f f (19-22) diesen Mechanismus genannt hat, verläuft unter Kontrolle des Zentralnervensystems zuerst in einer Phase des erhöhten Sympathikotonus, sodann in einer Phase der erhöhten Parasympathikotonus.
Als "Adaptationssyndrom" hat S e l y e diesen Vorgang bezeichnet (60 - 64). Nach S e l y e kommt es dabei in der ersten Phase durch das "stressor agent" zu einer Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Die Gegenregulation in der zweiten Phase bewirkt eine erhöhte Produktion von ACTH. Die Nebennierenrinde wird stimuliert, es kommt zur Ausschüttung von Gluco- und Mineralocorticoiden und Androgenen.

Die erhöhte Glucocorticoidzufuhr vermindert nach einigen Autoren die Infektionsresistenz (34, 35, 30, 65).
Gute Parameter für diese Mechanismen stellen die Spiegel der 17-Ketosteroide und Corticoide im Plasma und im Urin dar. Nach den Ergebnissen einiger Autoren geht eine Abschwächung der Infektionsresistenz einher mit einem Absinken der 17-Ketosteroidausscheidung (1, 13, 36, 74, 75).
Der Quotient zwischen Corticoiden und 17-Ketosteroiden, das heißt der Quotient zwischen katabolen und anabolen Hormonen, gibt eine weitere gute Beurteilungsmöglichkeit an die Hand. Liegt der Wert des Quotienten über 1, so spricht das für einen erhöhten

Katabolismus, wie dies bei chronischen, mit Kachexie einhergehenden Krankheiten der Fall ist (73, 76, 77, 78).

Die Auswertung der 17-KS Ausscheidung in unserem Versuch ergab eine signifikante Erhöhung der Gruppe I (Cyproteron + Infektion) gegenüber Gruppe II (Infektion). Da gleichzeitig auch die Ausscheidung der 17-Ketogenen Steroide in Gruppe I gegenüber Gruppe II vermehrt war, erklärt sich der signifikant höhere Quotient in Gruppe I. Die Werte im Plasma ergaben in unserem Versuch ähnliche Verhältnisse. Auch hier zeigt das Verhältnis zwischen katabolen und anabolen Hormonen eine signifikante Erhöhung in Gruppe I.

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit der Absterberate, so zeigen sich in der ST_{50} keine wesentlichen Unterschiede. Das frühere Absterben der Tiere in Gruppe I korrespondiert mit dem schnelleren Anstieg der Quotienten.

Unterschiede zwischen cyproteronbehandelten und unbehandelten Tieren während einer Infektion ergaben sich also in der Summe nicht, wohl aber im zeitlichen Verhalten.

Die Infektionsresistenz cyproteronbehandelter Tiere verschlechterte sich deutlich schneller.

Männliche und weibliche Tiere unter Cyproteron zeigten während der Infektion keine Unterschiede.

5. Zusammenfassung

Das Verhalten der unspezifischen Infektionsresistenz bei Meerschweinchen, die mit dem Antiandrogen Cyproteron (1,2-alpha-Methylen-6Chlor-delta 4,6-Pregnadien-17-alpha-Ol-3,20 dion) behandelt worden waren, wurde anhand der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und 17-Ketogenen Steroiden im Urin sowie anhand des Plasmaspiegels von Corticoiden und 17-Ketosteroiden untersucht. Salmonella typhimurium Typ S 7 diente als Infektionserreger.

Der Wirkungsmechanismus von Cyproteron im Hinblick auf das Zwischenhirn-Hypophysen-Gonadensystem wurde behandelt.

Die Möglichkeiten einer therapeutischen Anwendung von Cyproteron wurden erwähnt.

Der Quotient von katabolen zu anabolen Hormonen stieg bei infizierten Tieren unter Cyproteron insgesamt schneller an und blieb auch signifikant höher als bei nur infizierten Tieren. Damit korrespondierte auch der schnellere Beginn der Absterbefolge. In der ST_{50} zeigten sich keine Unterschiede.

Männliche und weibliche Tiere verhielten sich unter der Infektion bei Cyproteronbehandlung gleich.

Schrifttum

1. ABDERHALDEN R. und G. ABDERHALDEN
Nebenniere und Tuberkulose
Bull.Schweiz,Akad.Med.Wiss. 6 (1950) 48

2. APOSTOLAKIS M., J. TAMM und K.D. VOIGT
Die Auswirkung von HCG bei Cyproteronbehandelten Männern
Testosterone-Proceedings of the Workshop Conference (67)
Thieme Verlag Stuttgart 1968

3. BRIDGE R.W. und W.W. SCOTT
A New Antiandrogen, SH 714
Investigative Urology 2, (1964) 99

4. BETTENDORF G., BRECKWOLDT, P.J. CZYGAN, K. GROOT und K.D. SCHULZ
Klinisch experimentelle Untersuchungen mit dem Antiandrogen Cyproteron
13. Symposion Dtsch.Ges.f.Endocr. (1968) 102

5. BLOCH G.J. und J.M. DAVIDSON
Antiandrogen in das Gehirn eingepflanzt, stimuliert das männl. Fortpflanzungssystem
Science 155, (1967) 593

6. BREUER H. und W. HOFFMANN
Wirkungsmechanismus eines Antiandrogens auf die Androgenbiosynthese
Naturwissenschaften 54, (1968) 616

7. BREUER H. und W. Hoffmann
Die Wirkung von C„proteron auf die Biogenese von Testosteron und verwandten Verbindungen
Testosterone-Proceedings of the Workshop Conference (67)
Thieme Verlag Stuttgart 1968

8. DENEF C., M. VANDEPUTTE und P. de MOOR
Paradoxe Wirkungen des Antiandrogens Cyproteronacetat auf den Steroidmetabolismus bei Ratten
Endocrinology 83, (1968) 945

9. Documenta Geigy-Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage (1968) 32 und 61

10. ELGER W., F. NEUMANN und R. v. BERSWORDT - WALLRABE
Intersexualität männl. Feten und Hemmung androgenabhängiger Funktionen bei erwachsenen Tieren durch Testosteronblocker
Dtsch.Med.Wschr. 92, (1967) 360

11. ELGER W.
Antiandrogene in der Sexualdifferenzierung
Arch.Anat.Micr.Morph.Exp.Suppl. 55, (1967) 657

12. ELGER W. und R. v. BERSWORDT - WALLRABE
Der Einfluß von Antiandrogenen auf androgenabhängige Vorgänge im Organismus
Naturwissenschaften 54, (1967) 549

13. FORBES A.P., E.C. DONALDSON, E.C. REIFENSTEIN und F. ALBRIGHT
The Effect of Trauma and Disease on the Urinary 17-Ks Excretion in Man
J. Clin.Endocr. 7, (1947) 264

14. FORSBERG J.G., D. JACOBSON und A. NORGREN
Development of the Urogenital Tract in Male Offspring of Rats Injekted during Pregnancy with a Substance with Antiandrogenic Properties (Cyproterone)
Zeitschr.f.Anat. u. Entw.gesch. 126, (1968) 320

15. FORSBERG J.G., D. JACOBSON und A. NORGREN
Modifikationen von Reproduktionsorganen bei männl. Ratten beeinflußt pränatal oder prä- und postnatal durch ein antiandrogenes Steroid (Cyproteron)
Zeitschr.f.Anat.u.Entw.gesch. 127, (1968) 175

16. GELLER J., G. VAZAKAS, B. FRUCHTMANN, H. NEUMANN, K. NAKAO und A. LOH
Die Wirkung von Cyproteronacetat auf fortgeschrittene Prostatakarzinome
Surgery of Gynecologie and Obstetrics 127, (1968) 748

17. HAMADA H., F. NEUMANN und K, JUNKMANN
Intrauterine antimaskuline Beeinflussung durch ein stark gestagen wirksames Steroid
Acta Endocrinologica 44, (1963) 380

18. HAMMERSTEIN J. und B. CUPCEANCU
Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat
Dtsch.Med.Wschr. 94, (1969) 829

19. HOFF F.
Klinische Probleme der vegativen Regulation und der Neuralpathologie
Dtsch.Med.Wschr. 3-4-5, (1952) 65, 112, 146

20. HOFF F.
Die Bedeutung der regulationspathologischen Sicht für die Therapie
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 59, (1953) 122

21. HOFF F.
Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge
Springer Verlag Berlin (1930)

22. HOFF F.
Bemerkungen zum Problem der unspezifischen Abwehrvorgänge
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 62, (1956) 209

23. HOFFET H.
Über die Anwendung des Testosteronblockers Cyproteronacetat (SH 714) bei Sexualdelinquenten und psychiatrischen Anstaltspatienten
Praxis 57, (1968) 221

24. HOFFMANN G.
Abriß der Laboratoriumstierkunde
Gustav Fischer Verlag Jena (1961)

25. HOFFMANN W. und H. BREUER
Wirkung von cyproteron auf die Biogenese von C-19 Steroiden in Rattentests
Acta Endocrinolica 57, (1968) 623

26. JUNKMANN K. und F. NEUMANN
Zum Wirkungsmechanismus von an Feten antimaskulin wirksamen Gestagenen
Acta Endocrinologica Suppl. 90, (1964) 139

27. KOCH W. und G. HEIN
Die Haltung und Zucht von Versuchstieren
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1955)

28. KORNELL L.
An Improved Rapid Method for Free and Conjugated 17-Hydroxycorticosteroids in Plasma
J.Lab.Clin.Med. 54, (1959) 659

29. LASCHET U. und L. LASCHET
Antiandrogentherapie der pathologisch gesteigerten und abartigen Sexualität des Mannes
Klin.Wschr. 45, (1967) 324

30. LICHWITZ A.
Stéroides hormoneaux et réactions inflammatoires
Sem.Hôp. Paris 27, (1951) 3337

31. LÜBKE P.
Versuch zur Errichtung eines Modells zum Studium der natürlichen Resistenz gegen Infektionskrankheiten
Blockadeversuch mit Tusche
Inaug.Diss.Homburg /Saar (1966)

32. LÜBKE P., W. RINDT und W. ZIMMERMANN
Einfluß der Tuscheblockade auf Infektionsresistenz
Blutbild und Steroide
Zbl.f.Bak.I Orig. 204, (1967) 417

33. MARAUD R., R. STOLL und H. COULAUD
Studie über den Einfluß von antiandrogenen Substanzen bei der sexuellen Differenzierung von Hähnchenembryonen
Comptes rendues de la société de Biologie 161, (1967) 120

34. MEIER R., F. GROSS, P. DESSAULLES und B. SCHÄR
Vergleiche der zellulären Wirkung verschiedener Steroide in vitro und in vivo
Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 8, (1952) 34

35. MEIER R., F. GROSS, P. DESSAULLES und B. SCHÄR
Über die Bedeutung der Nebennierenrindensteroide für den Ablauf entzündlicher Reaktionen
Klin.Wschr. 29, (1951) 653

36. MÜNIP YEGIN M.
Versuche über die Infektionsresistenz von Tieren und ihre Beziehungen zur 17-Ketosteroidausscheidung
Inaug.Diss.Gießen (1958)

37. NERI R.O., M. MONAHAN, J.G. MEYER, B. ALFONSO, I.A. TABACHNIK
Biologische Studien über ein Antiandrogen
European Journal of Pharmacology 1, (1967) 438

38. NERI R.O., C. CASMER, W.V. ZEMAN, F. FIELDER und I.A. TABACHNIK
Effects of an Antiandrogen on Canine Prostatic Hyperplasia
Endocrinology 82, (1968), 311

39. F. NEUMANN, W. ELGER, v. BERSWORDT - WALLRABE, M.KRAMER
Restitution der akzessorischen Geschlechtsdrüsen nach Langzeitbehandlung mit einem Antiandrogen
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharm. 255, (1966), 236

40. NEUMANN F.
Antagonismus von Testosteron und Cyproteron an den die Gonadotropinsekretion regulierenden Zentren bei männl. Ratten.
Acta Endocrinologica 53, (1966), 382

41. NEUMANN F., W. ELGER, R. v. BERSWORDT - WALLRABE
Aufhebung der Testosteronpropionatinduzierten Unterdrückung des Vaginalzyklus und der Ovulation durch ein antiandrogen wirksames Steroid an Ratten
Acta Endocrinologica 52, (1966), 63

42. NEUMANN F., K.-D. RICHTER, P. GÜNZEL
Wirkungen von Antiandrogenen
Zbl.Vet.Med., Reihe A, 12, (1965), 171

43. NEUMANN F., W. ELGER
Dauernder Wechsel in der Gonadenfunktion und im sexuellen Verhalten als ein Resultat von Frühfeminisierung männlicher Ratten während der Behandlung mit einem Antiandrogen
Endocrinologie 50, (1966), 209

44. NEUMANN F. und M. KRAMER
Der Antagonismus von androgenen und antandrogenen Agentien in ihrer Wirkung auf den Rattenfetus
Endocrinology 75, (1964), 428

45. NEUMANN F. und W. ELGER
Physiologische und psychische Intersexualität bei männlichen Ratten unter früher Behandlung mit einem Antiandrogen Cyproteronacetat
Acta Endocr.Suppl. 100, (1965), 174

46. NEUMANN F., J.D. HAHN und M. KRAMER
Hemmung von Testosteronabhängigen Differenzierungsvorgängen der männlichen Ratte nach der Geburt
Acta Endocrinologica 54, (1967), 227

47. NEUMANN F., R. v. BERSWORDT - WALLRABE, W. ELGER und H. STEINBECK
Wirkungen von Antiandrogenen. Experimente an präpuberalen und puberalen Tieren und Föten
Testosterone - Proceedings of the Workshop Conference
Thieme Verlag Stuttgart (1967)

48. NEUMANN F. und E. ELGER
Weibliche Milchdrüsendifferenzierung und Entwicklung bei männlichen Ratten nach Hemmung der fetalen Androgene durch eine Testosteron-Antagonisten
Archiv für Gynäkologie 204, (1967), 36

49. NEUMANN F., W. ELGER, R. v. BERSWORDT - WALLRABE und M. KRAMER
Beeinflussung der Regelmechnismen des Hypophysenzwischenhirnsystems von Ratten durch einen Testosteronantagonisten, Cyproteron
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharm. 255, (1966), 221

50. NEUMANN F.
Auftreten von Kastrationszellen im Hypophysenvorderlappen männlicher Ratten nach Behandlung mit einem Antiandrogen
Acta Endocrinologica 53, (1966), 53

51. NEUMANN F., H. STEINBECK, W. ELGER, R. v. BERSWORDT - WALLRABE
Hoden-Morphologie und -Funktion unter der Einwirkung von Pms und HCG bei gleichzeitiger Antiandrogenbehandlung
Acta Endocrinolica 57, (1968), 639

52. NEUMANN F. und R. v. BERSWORDT - WALLRABE
Die Wirkungen des Androgen Antagonisten Cyproteronacetat auf die Struktur des Testes, die Spermatogenese und die akzessotischen Geschlechtsdrüsen bei erwachsenen, mit Testosteron behandelten und hypothysektomierten Ratten
Journal of Endocrinology 35, (1966), 363

53. NEUMANN F. und W. ELGER
Eine neue Methode zur Prüfung antiandrogen wirksamer Substanzen an weiblichen Ratten
Acta Andocrinologica 52, (1966), 54

54. NORYMBERSKI K., R.D. STUBBS und H.F. WEST
Assessment of adrencortical activity by assay of 17-ketogenic steroids in urine.
Lancet 1, (1953), 1276

55. OTT F.
Hypersexualität, Antiandrogene und Hodenfunktion
Praxis 57, (1968), 218

56. OTT F. und H. HOFFET
Beeinflussung von Libido, Potenz und Hodenfunktion durch Antiandrogene
Schweiz.Med.Wschr. 98, (1968), 1812

57. PORTER C.C. und R.H. SILBER
A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21-dihy-droxy-20-ketosteroids
J.Biol.Chem. 185, (1950), 201

58. SCHMIDT-ELMENDORF H. und E. KAISER
Der Einfluß eines Antiandrogens auf die Genadotropinausscheidung bei Frauen mit Hirsutismus, mit Andrenogenitalem Syndrom und bei Frauen in der Menopause
13. Symposium Dtsch.Ges.F.Endocr.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1968) 113

59. SCHNEIDER H.P.G., H.J. STAEMMLER, L. SACHS und M. SCHWARZ
Einfluß des Antiandrogens Cyproteron auf die LH-Freigabe Funktion
Archiv für Gynäkologie 206, (1968), 64

60. SELYE H.
Stress and general adaptation syndrom
Brit.Med.J. (1950), 1383

61. SELYE H.
Der heutige Stand der Stress-Konzeption
Münch.Med.Wschr. (1953), 426

62. SELYE H.
Die Beteiligung der Hormone bei nicht andokrinen Krankheitsprozessen
Regensburger Jahrb.Ärztl.Fortb. 7, (1959), 116

63. SELYE H.
Einführung in die Lehre von Adaptationssyndrom
Thieme Verlag Stuttgart (1953)

64. SELYE H.
Further Studies Concerning the Participation of the Adrenal Cortex in Pathogenesis of Arthritis
Brit.Med.J. 9, (1949), 1129

65. STUDER A.
Zur Frage der Angrifforte von Cortison
Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 8, (1952), 60

66. TAMM J. und W. BEISCHER
Die Urinausscheidung von Testosteron und Epitestosteron bei Frauen nach i.v. Infusion von Testosteron vor und nach der Behandlung mit einem Antiandrogen

67. VOIGT K.D., M. APOSTOLAKIS und H. KLOSTERHALFEN
Der Einfluß der Cyproteronbehandlung auf die Steroidausscheidung bei Männern
Testosterone-Proceedings of the Workshop Conference
Thieme Verlag Stuttgart (1968), 67

68. WIECHERT R. et al.
Wirkungen und Struktur von neuen antiandrogenen Steroiden
Arzneumittelforschung 17, (1967), 1103

69. WOLLMANN L. und J.B. HAMILTON
Inhibition by an Antiandrogen of Stimulation Provided by four Antiandrogenic Compounds
Endocrinology 81, (1967), 1431

70. WUNN W.
Das Verhalten der 17-Ketosteroide im Plasma von omnadinbehandelten Meerschweinchen bei experimenteller Salmonelleninfektion
Inaug.-Diss. Homburg /Saar (1966)

71. ZIMMERMANN W.
Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

72. ZIMMERMANN W.
Vitamine und Hormone
(Leipzig), 5, (1944), 1 ff

73. ZIMMERMANN W., P. BRÜHL, E. KAISER und G.W. OERTEL
Unspezifische Abwehrvorgänge in hormonchemischer Sicht
Z.f.Immunitätsforsch. 123, (1962) 458

74. ZIMMERMANN W.
Infektion, Resistenz und Hormone
Arzneim.Forsch. 14, (1960), 427

75. ZIMMERMANN W.
Infektion, Infektionskrankheit und Infektionsresistenz als biochemischer Probleme
Dtsch.Med.Wschr. 82, (1957), 853

76. ZIMMERMANN W., E. KAISER, P. BRÜHL und G.W. OERTEL
Infektion und Steroide: In vitro Biosynthese und Konjugation von Steroiden bei Infektion
Z.f.Immunitätsf.-u.Allergief. 128, (1965), 298

77. ZIMMERMANN W., C. SCHROEDER und W. HEESEN
Der Verlauf der kindlichen Tuberkulose im Spiegel der Steroidausscheidung
Beitr.Klin.TBC 118, (1958), 193

78. ZIMMERMANN W. und P. BRÜHL
Die Rolle der Steroidhormone im Infektionsablauf
z.Hyg. 149, (1963), 194

79. ZIMMERMANN W.
Infektionsresistenz in endikrinologischer Sicht
Zbl.Bakt.Orig. 167, (1957), 140

80. ZIMMERMANN W.
Grundlagen und Möglichkeiten der Infektabwehr
Ärztl.Forsch. 14, (1960), 427

7. Lebenslauf

Am 17.2.1944 wurde ich als drittes Kind des Arztes Dr. med. Hermann Schäfer und seiner Frau Luise, geb. Gaßmayer, in Kaiserslautern geboren.
Dort verbrachte ich auch meine Schulzeit und bestand 1969 das Abitur am Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium am Rittersberg.
Schon im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz, wo ich auch das Vorphysikum und Physikum ablegte. Nach klinischen Semestern in Mainz und Homburg /Saar bestand ich im Sommer 1970 das Staatsexamen.
Seit dem habe ich 12 Monate Medizinalassistentenzeit am Städtischen Krankenhaus Kaiserslautern und ein halbes Jahr als Assistenzarzt im Pathologischen Institut Dr. Schmitt in Kaiserslautern abgeleistet.

Seit 1.5.1972 bin ich als Assistent an der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses in Kaiserslautern.

Ich habe die Absicht Gynäkologe zu werden.